

12

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

21 Anmeldenummer: 85112579.9

51 Int. Cl.⁴: **C 07 K 5/00**
C 07 K 7/00, A 61 K 37/02

22 Anmeldetag: 04.10.85

30 Priorität: 22.10.84 US 663193

43 Veröffentlichungstag der Anmeldung:
30.04.86 Patentblatt 86/18

84 Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE

71 Anmelder: HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT
Postfach 80 03 20
D-6230 Frankfurt am Main 80(DE)

72 Erfinder: Geiger, Rolf, Prof. Dr.
Heinrich-Bleicher-Strasse 33
D-6000 Frankfurt am Main 50(DE)

72 Erfinder: Gerhards, Hermann, Dr.
Wacholderweg 4
D-6238 Hofheim am Taunus(DE)

72 Erfinder: Kruse, Hansjörg, Dr.
verstorben(DE)

54 Neue ZNS-aktive Peptide mit Wirkung auf das cholinerge System.

57 Die Erfindung betrifft Peptide der Formel I

$R^4 - A^5 - A^6 - R^7$

(I)

in der R^4 eine Acylgruppe, R^5 D-Lys oder Lys, A^6 den Rest von Phenylalanin, N-Methyl-phenylalanin, 4-Alkoxy-phenylalanin oder 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin-3-carbonsäure und R^7 einen basischen Rest bedeuten, Verfahren zu deren Herstellung und deren Verwendung.

Neue ZNS-aktive Peptide mit Wirkung auf das cholinerge System

Wir haben beobachtet, daß schon einfache Dipeptid-Derivate wie z.B.



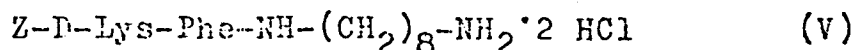
5

(Z = Benzyloxycarbonyl) nach intracerebroventrikulärer (i.c.v.) Gabe von 10 µg bei Ratten Putz- und Bewegungsdrang hervorrufen. Gleichzeitig werden cholinerge Mechanismen im Zentralnervensystem (ZNS) beeinflußt. Im Striatum der Ratte ist nach subcutaner Gabe von 10 µg der Gehalt an Cholin erniedrigt, der von Acetylcholin erhöht.

10

Die Wirkungen werden verstärkt, wenn die Carboxylgruppe einen basisch substituierten Rest trägt, wobei Lysin in der D-Form vorliegen kann. So zeigt z.B. Verbindung V

15



schon mit 1 µg i.c.v. bzw. s.c. dieselben Wirkungen.

20

Die beschriebenen Effekte sind für ACTH und MSH charakteristisch.

25

Wurde in V der Z-Rest durch Phenylalanin ersetzt und dessen α-Aminogruppe durch Partialsequenzen von ACTH/MSH aber auch durch andere Acyl-, Aminosäure- und Peptidreste substituiert, konnte eine weitere Steigerung der Effekte im cholinergen System unter Abschwächung des Putz- und Bewegungsdrangs beobachtet werden.

30

Bei den stärker wirksamen Verbindungen beobachtet man nicht nur erhöhte, sondern auch erniedrigte Acetylcholin-

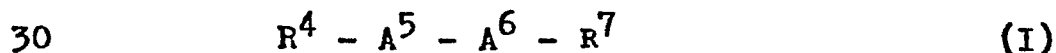
spiegel. Beide Effekte weisen auf eine erhöhte Syntheserate bzw. einen erhöhten Umsatz hin.

Eine Beschleunigung des Acetylcholin-Umsatzes in verschiedenen Hirngebieten nach intracerebroventrikulärer (i.c.v)-Gabe von alpha-MSH, ACTH und längerkettigen ACTH-Bruchstücken (ACTH 1-24) wurde bereits früher von zwei Arbeitsgruppen beschrieben. (P. Wood et al.: Life Sciences, 22 (1978), 673-678; JPET, 209 (1979), 97-103; L.J. Botticelli and R.J. Wurtmann: Brain Research 210 (1981), 479-484; J. Neuroscience 2 (1982), 1316-1321).

Neurotrope Wirkung besitzen auch ACTH-ähnliche kurze Peptide die aus Ann. N.Y. Acad. Sci. 297 (1977) 267-274 bekannt sind.

Bei den obengenannten Versuchen zur Wirkungsverstärkung stellte sich auch heraus, daß die Natur der N-terminalen Substituenten weniger wichtig ist als die Substitution an sich, besonders, wenn es sich bei den Substituenten um Peptide handelt. Auch lassen sich die Phenylalanine ohne Wirkungsverlust modifizieren. Ferner zeigte sich, daß der C-terminale basische Substituent im Vergleich zu einer nichtsubstituierten Verbindung die Wirkung stets um das etwa 100-fache steigert.

Die Erfindung betrifft daher Verbindungen der allgemeinen Formel I



in welcher bedeuten:

R^4 = über N_α gebundenes Benzyloxycarbonyl (Z), (C_2-C_6) -Alkanoyl, (C_6-C_{10}) -Aryl- (C_2-C_4) -alkanoyl, Cycloalkanoyl mit bis zu 2 Alkyl- und 5-7 Cycloalkyl-C-Atomen oder

R^3 - A^4 , worin

A^4 für den Rest einer neutralen aliphatischen oder aromatischen α -Aminosäure und

R^3 für über N_α gebundenes(r) Wasserstoff, Z, (C_2-C_6) -Alkanoyl, (C_6-C_{10}) -Aryl- (C_2-C_4) -alkanoyl oder Cycloalkanoyl mit bis zu 2 Alkyl- und 5-7 Cycloalkyl-C-Atomen, stehen,

R^2 - A^3 - A^4 , worin

A^4 wie oben definiert ist,

A^3 His, Ala, Phe oder D-Lys bedeutet und

R^2 wie R^3 definiert ist oder für über N_α gebundenes (C_2-C_4) -Alkanoyl- ω -amino- (C_5-C_8) -n-alkanoyl, Methylsulfonyl- ω -amino- (C_5-C_8) -n-alkanoyl, 4-Methylsulfonylbenzoyl, Succinoyl oder Glutaroyl steht, oder

R^1 - A^2 - A^3 - A^4 , worin

A^3 und A^4 wie oben definiert sind,

A^2 für Pyroglutamyl, Glu, D-Glu oder Ala steht und

R^1 wie R^2 definiert ist oder für über N_α gebundenes (C_2-C_4) -Alkanoyl- ω -amino- (C_3-C_4) -n-alkanoyl, Methylsulfonyl- ω -amino- (C_3-C_4) -n-alkanoyl, Methylamidoglutaroyl, H-Met, H-D-Met, H-Met(O), H-D-Met(O), H-Met(O₂), H-D-Met(O₂), H-Gly, Z-Gly, H-Tyr, Z-Tyr oder Pyroglutamyl steht,

A^5 = D-Lys oder Lys,

A^6 = den Rest von Phenylalanin, N-Methylphenylalanin, 4- (C_1-C_4) -alkoxyphenylalanin oder 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin-3-carbonsäure und

$R^7 = \text{NH}-(\text{CH}_2)_n-\text{NH}_2$, $\text{Gly}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_m-\text{NH}_2$, $\text{Gly}-\text{Lys}-R^8$
 oder $\text{Gly}-\text{D-Lys}-R^8$, wobei n für eine ganze Zahl
 von 4-10, m für eine ganze Zahl von 2-6 und
 R^8 für 1-Pyrrolidinyll, 1-Piperidinyll, $\text{NH}-R'$
 oder NR_2 mit $R = (\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-Alkyl}$ stehen,

sowie deren physiologisch verträglichen Salze.

R^4 bedeutet vorzugsweise Z, Phenyl- $(\text{C}_2-\text{C}_4)\text{-alkanoyl}$,
 10 $(\text{C}_2-\text{C}_6)\text{-Alkanoyl}$ oder $R^3\text{-A}^4$.

A^4 kann beispielsweise den Rest einer aliphatischen Amino-
 säure wie Ala, Val, Leu, Ile, Met, einer substituierten
 aliphatischen Aminosäure wie Ser($\text{C}_1-\text{C}_6\text{-Alkyl}$), Thr($\text{C}_1-\text{C}_6\text{-$
 15 Alkyl), Cys($\text{C}_1-\text{C}_6\text{-Alkyl}$), einer aromatischen Aminosäure
 wie Phe, Phg (C-Phenylglycin) oder einer substituierten
 aromatischen Aminosäure wie Tyr($\text{C}_1-\text{C}_6\text{-Alkyl}$) bedeuten.
 Vorteilhaft sind z.B. Ala, Val, Leu, Ile, Phe, Tyr(Me)
 und Tyr(Et), insbesondere Phe, Ala und Leu, wobei Phe
 20 besonders bevorzugt ist.

R^3 steht vorzugsweise für Wasserstoff, Z, Phenyl- $(\text{C}_2-\text{C}_4)\text{-$
 alkanoyl oder $(\text{C}_2-\text{C}_6)\text{-Alkanoyl}$.

25 R^2 hat vorzugsweise die vorstehend genannten Bedeutungen
 von R^3 oder ist Acetyl- ϵ -aminocaproyl, Methylsulfonyl- ϵ -
 aminocaproyl, 4-Methylsulfonylbenzoyl oder Glutaroyl.

Bevorzugte Bedeutungen von R^1 sind die Vorzugsbedeutungen
 30 von R^2 sowie Acetyl- β -alanyl, Methylsulfonyl- β -alanyl,
 Methylamidoglutaroyl, H-Met, H-Met(o), H-D-Met (o), H-Met
 (O_2), H-Gly, Z-Gly, H-Tyr, Z-Tyr und Pyroglutamyl. Beson-
 ders bevorzugt sind H-Met(O), H-Met(O_2) und $\text{HO}_2\text{C}-(\text{CH}_3)_3\text{-$
 CO-. Die Erfindung betrifft sowohl Verbindungen mit R-
 35 als auch mit S-konfigurierter Sulfinylgruppe des Restes
 H-Met(O)--.

A⁵ ist vorzugsweise D-Lys.

A⁶ kann beispielsweise den Rest von Phenylalanin, N-Methylphenylalanin, 4-Methoxyphenylalanin, 4-Ethoxyphenylalanin oder 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin-3-carbonsäure bedeuten, wobei jeweils die L-Konfiguration bevorzugt ist; besonders bevorzugt ist Phe.

Die Art des basischen C-terminalen Restes R⁷ ist unkritisch. Als vorteilhaft haben sich Reste wie -NH-(CH₂)_n-NH₂ erwiesen, wobei n vorzugsweise 6-10, insbesondere 8 ist.

Nachstehend seien einige Teilsequenzen bevorzugter Penta- und Hexapeptid-Derivate angegeben:

-Glu-His-Phe-D-Lys-Phe-
-Ala-Ala-Phe-D-Lys-Phe-
-Glu-Ala-Phe-D-Lys-Phe-

Die folgenden Verbindungen der Formel I sind besonders bevorzugt:

H-Met(0)-Glu-His-Phe-D-Lys-Phe-NH-(CH₂)₆-NH₂,
mit S- bzw. R-konfigurierter Sulfinylgruppe,
H-Met(O₂)-Glu-His-Phe-D-Lys-Phe-NH(CH₂)₈-NH₂,
H-Met(O₂)-Ala-Ala-Phe-D-Lys-Phe-NH(CH₂)₈-NH₂ und
HOOC-(CH₂)₃-CO-Glu-Ala-Phe-D-Lys-Phe-NH-(CH₂)₈-NH₂.
H-Met(0)-Glu-His-Phe-D-Lys-Phe-NH-(CH₂)₈-NH₂ ist
weniger bevorzugt.

Die Erfindung betrifft ferner ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man ein Fragment mit N-terminaler freier Aminogruppe kondensiert mit einem Fragment mit C-terminaler freier Carboxylgruppe, wobei in diesen Frag-

menten an der Reaktion nicht beteiligte primäre und sekundäre Aminogruppen mit sauer abspaltbaren Schutzgruppen vom Urethantyp (wie z.B. Boc) und Carboxylgruppen mit sauer abspaltbaren Schutzgruppen vom Estertyp (wie z.B. Bu^t) geschützt vorliegen, in den so erhaltenen Verbindungen zum Schutz von Amino- bzw. Carboxylgruppen eingeführte Schutzgruppen sauer abspaltet und die Verbindungen gegebenenfalls in ihre physiologisch verträglichen Salze überführt.

10

Schutzgruppen vom Urethantyp sind in Schröder, Lübke, The Peptides, bd. I, New York, London 1965, Seite 22 ff, solche vom Estertyp ebenda, Seite 52 ff beschrieben.

15

Man führt das Verfahren vorteilhaft in der Weise durch, daß man

- a) eine Verbindung der Formel IIa mit einer Verbindung der Formel IIIa kondensiert,

20



25

- b) eine Verbindung der Formel IIb mit einer Verbindung der Formel IIIb kondensiert,



30

- c) eine Verbindung der Formel IIc mit einer Verbindung der Formel IIIc kondensiert,



- d) eine Verbindung der Formel IIId mit einer Verbindung der Formel IIIId kondensiert oder



- e) eine Verbindung der Formel I die mit einer Verbindung der Formel IIIe kondensiert,



wobei die Reste $\text{R}^1\text{-R}^4$, R^7 und $\text{A}^2\text{-A}^6$ die im Anspruch 1 definierten Bedeutungen haben, jedoch freie primäre und sekundäre Aminogruppen, die N-terminalen Gruppen der Verbindungen der Formeln IIIa-e ausgenommen, mit sauer abspaltbaren Schutzgruppen vom Urethantyp geschützt sind und freie Carboxylgruppen, die C-terminalen Gruppen der Verbindungen der Formeln IIa-e ausgenommen, mit sauer abspaltbaren Schutzgruppen vom Estertyp geschützt sind, anschließend in den nach a) - e) erhaltenen Verbindungen zum Schutz von Amino- bzw. Carboxylgruppen eingeführte Schutzgruppen sauer abspaltet und die erhaltenen Verbindungen gegebenenfalls in ihre physiologisch verträglichen Salze überführt. Die Umsetzung von Verbindungen der Formeln IIb mit Verbindungen der Formel IIIb ist bevorzugt.

Die Ausgangsverbindungen der Formeln IIa-e und IIIa-e sind bekannt oder in an sich bekannter Weise beispielsweise durch Fragmentkondensation zugänglich.

Bei der Synthese der erfindungsgemäßen Peptide kommt als N^α -Schutzgruppen bevorzugt der Benzyloxycarbonyl- oder 9-Fluorenylmethoxycarbonylrest in Frage, als Carboxylschutzgruppe der tert.-Butylrest.

Die Kondensation nach dem erfindungsgemäßen Verfahren erfolgt nach den allgemeinen Methoden der Peptidchemie, bei Sulfonylverbindungen über das Sulfochlorid, sonst bevorzugt nach der Methode der gemischten Anhydride, über
5 Aktivester, Azide oder nach der Carbodiimid-Methode, insbesondere unter Zusatz reaktionsbeschleunigender und racemisierungsverhindernder Substanzen wie z.B. 1-Hydroxybenzotriazol, N-Hydroxysuccinimid, 3-Hydroxy-4-oxo-3,4-dihydro-1,2,3-benzotriazin, N-Hydroxy-5-norbornen-2,3-
10 dicarboximid, ferner unter Verwendung aktivierter Derivate des 1-Hydroxybenzotriazols oder Anhydriden von Phosphor-, Phosphon- und Phosphinsäuren.

Lösungsmittel sind Dimethylformamid, Dimethylacetamid,
15 Hexamethylphosphorsäuretriamid, N-Methylpyrrolidon oder Dimethylsulfoxid. Sofern die Löslichkeit der Komponenten es erlaubt, können auch Lösungsmittel wie Methylenchlorid oder Chloroform eingesetzt werden. Die genannten Methoden sind z.B. in Meienhofer-Gross: "The Peptides", Academic
20 Press, Vol. I, (1979) beschrieben.

Die Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen auf das cholinerge System wird nach einer in J. Neurochem. 20 (1973), Seiten 1-8, beschriebenen Methode bestimmt.

25 Die folgende Tabelle führt einige charakteristische Beispiele auf, welche u.a. die Wirkungssteigerung der basisch substituierten erfindungsgemäßen Peptide gegenüber ACTH und kürzeren, unsubstituierten Peptiden zeigt.

Verbindung	Verhalten (Putzen, Gähnen, Striatum Strecken)	Biochem. Effekte in	
		Dosis	ACH CH
		(10 µg i.c.v.) mcg/kg sc; Ratte)	

Nr. Vergleichssubstanzen:

VI	ACTH-(1-24)	++	0,01-1	+	+
VII	Met-Glu-His-Phe-Arg-Trp-Gly-OH	∅	10-1000	+	+
VIII	Met(O)-Glu-His-Phe-D-Lys-Phe-OH	∅	0,3-1	+	+
IX	Met(O)-Glu-His-Phe-D-Lys-Phe-NH-(CH ₂) ₈ -NH ₂	(+)	0,01	+	+
X	Met(O ₂)-Glu-His-Phe-D-Lys-Phe-NH-(CH ₂) ₈ -NH ₂	∅	0,01	+	+
XI	H-Met(O ₂)-Ala-Ala-Phe-D-Lys-Phe-NH-(CH ₂) ₈ -NH ₂		0,01	+	+
XXII	HOOC-(CH ₂) ₅ -CO-Glu-Ala-Phe-D-Lys-Phe-NH-(CH ₂) ₈ -NH ₂		0,01	+	+
XIII	H-Met(O ₂)-Glu-Ala-Phe-D-Lys-Phe-NH-(CH ₂) ₈ -NH ₂		0,1	+	+
XIV	H-Tyr-Glu-His-Phe-D-Lys-Phe-NH-(CH ₂) ₈ -NH ₂ Z-D-Lys-Phe-NH-(CH ₂) ₈ -NH ₂	+	0,1	+	+
XVI	pyro-Glu-Glu-His-Phe-D-Lys-Phe-NH-(CH ₂) ₈ -NH ₂		1,0	+	+
XIII	H-Met(O)-Glu-His-Phe-D-Lys-Phe-NH-(CH ₂) ₆ -NH ₂		0,1	+	+
			0,01	+	+

ACH = Acetylcholin

CH = Cholin

Die erfindungsgemäßen Verbindungen bewirken bei Mäusen eine signifikante, dosisabhängige Abschwächung der durch Elektrokrampf oder Scopolamin hervorgerufenen Amnesie ("one-trial passive avoidance test"). Für Verbindung IX
5 z.B. liegt die erforderliche minimale Wirkdosis bei 0,03 µg/kg nach s.c. Applikation.

Beim Menschen wirken die erfindungsgemäßen Peptide stimmungsaufhellend, antidepressiv und anxiolytisch. Sie
10 erhöhen die Aufmerksamkeit gegenüber der Umwelt, verbessern die Lern- und Gedächtnisleistung, wirken sich günstig bei Resozialisierungsprozessen aus und können bei allen Erkrankungen, post-traumatischen und degenerativen Hirnschäden angewandt werden, die mit verminderter Funk-
15 tion des zentralen Acetylcholinstoffwechsels verbunden sind, z.B. milder Dementia und auch Frühformen der Alzheimer'schen Krankheit etc. Weiterhin vermindern sie die Hyperemotionalität.

Als Arzneimittel werden die erfindungsgemäßen Verbindungen, wenn sie nicht als Zwitterionen vorliegen, in Form
20 ihrer Salze mit physiologisch unbedenklichen Säuren wie z.B. Essigsäure, Malonsäure, Zitronensäure, Apfelsäure, aber auch als Hydrochlorid oder Sulfat angewandt. Bei einem normalgewichtigen Erwachsenen wird die intranasale
25 Applikation vorzugsweise in einer Dosierung von 0,1 µg bis 1 mg pro Dosis angewandt, besonders bevorzugt sind 1 bis 500, insbesondere 5 bis 200 µg pro Dosis. Die erfindungsgemäßen Arzneimittel können beispielsweise bis zu 6 mal, vorzugsweise bis zu 3 mal pro Tag appliziert werden. In
30 vielen Fällen genügt auch die Applikation einer Dosis pro Tag. Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch subcutan mit 0,001 bis 10 µg/kg, vorzugsweise 0,01 bis 5 µg/kg, insbesondere 0,05 bis 2 µg/kg verabreicht werden. In Abhängigkeit von der Konstitution sind sie mehr oder
35 weniger peroral resorbierbar. Der Dosisspielraum bei peroraler Gabe ist vergleichsweise groß und liegt zwischen 0,1 und 50 mg täglich, auf mehrere Verabreichungen ver-

teilt. Bevorzugte Einzeldosis ist bei den am stärksten wirkenden Verbindungen 0,1 bis 10 mg.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können oral oder parenteral in entsprechender pharmazeutischer Zubereitung verabreicht werden. Für eine orale Anwendungsform werden die aktiven Verbindungen mit den dafür üblichen Zusatzstoffen wie Trägerstoffen, Stabilisatoren oder inerten Verdünnungsmitteln vermischt und durch übliche Methoden in geeignete Darreichungsformen gebracht, wie Tabletten, Dragees, Steckkapseln, wäßrige alkoholische oder ölige Suspensionen oder wäßrige alkoholische Lösungen. Als inerte Träger können z.B. Gummi arabicum, Magnesiumcarbonat, Kaliumphosphat, Milchzucker, Glucose oder Stärke, insbesondere Maisstärke verwendet werden. Dabei kann die Zubereitung sowohl als Trocken- oder Feuchtgranulat erfolgen. Als ölige Trägerstoffe oder Lösungsmittel kommen beispielsweise pflanzliche und tierische Öle in Betracht, wie Sonnenblumenöl oder Lebertran.

Zur subkutanen oder intravenösen Applikation werden die aktiven Verbindungen oder deren physiologisch verträgliche Salze, gewünschtenfalls mit den dafür üblichen Substanzen wie Lösungvermittler, Emulgatoren oder weitere Hilfsstoffe in Lösung, Suspension oder Emulsion gebracht. Als Lösungsmittel für die neuen aktiven Verbindungen und die entsprechenden physiologisch verträglichen Salze kommen z.B. in Frage: Wasser, physiologische Kochsalzlösungen oder Alkohole, z.B. Ethanol, Propandiol oder Glycerin, daneben auch Zuckerlösungen wie Glucose- oder Mannitlösungen, oder auch eine Mischung aus den verschiedenen genannten Lösungsmitteln.

Beispiele

Bei den folgenden Herstellungsbeispielen werden die in der Peptidchemie eingeführten Abkürzungen verwendet. Weitere, häufig gebrauchte Abkürzungen sind:

	DMF	Dimethylformaid
	NEM	N-Ethylmorpholin
	DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
	DCH	Dicyclohexylharnstoff
5	DCA	Dicyclohexylamin
	HOBt	1-Hydroxybenzotriazol
	HOObt	3-Hydroxy-4-oxo-3,4-dihydro-1,2,3-benzotriazin
	Z	Benzyloxycarbonyl
10	Boc	tert-Butyloxycarbonyl
	Bu ^t	tert.-Butyl
	Me	Methyl
	Et	Ethyl
	Tic	1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin-3-carbonsäure (L-Form)
15	HONp	4-Nitrophenol
	HOTcp	2,4,5-Trichlorphenol
	HONSu	N-Hydroxysuccinimid
	DC	Dünnschichtchromatographie/Dünnschichtchromatogramm in den Laufmitteln:
20		A : Methylethylketon:Pyridin:Wasser:Essigsäure (70:15:15:2)
		B: n-Butanol:Essigsäure:Wasser (6:2:2)
		C: n-Butanol:Pyridin:Essigsäure:Wasser (4:1:1:5); davon die Oberphase
25		D: Heptan:tert-Butanol:Pyridin (3:1:1)

Beispiel 1

Z-D-Lys-Phe-NH-(CH₂)₈-NH₂ · 2 HCl

30

a) Boc-NH-(CH₂)₈-NH-Boc

35

65 g 1,8-Diaminooctan werden in 800 ml Dioxan und 400 ml Wasser gelöst. Man gibt 69 ml Triethylamin und anschließend unter Vibromischung portionsweise unterhalb

20°C 216 g Di-tert.butyl-dicarbonat zu. Dabei fällt das Reaktionsprodukt bereits aus. Man rührt 2 Stunden nach, filtriert den Niederschlag ab, der mit wenig Wasser gewaschen und getrocknet wird. Das Filtrat wird im Vakuum
 5 eingeeengt, wobei mehrmals ein Niederschlag abgesaugt wird, den man wie oben behandelt. Die Niederschläge werden gesammelt, mit Wasser digeriert und getrocknet.
 Ausbeute: 118 g Schmp. 103-104°C

10 $C_{18}H_{36}N_2O_4$ (344.4) Ber. C 62,75 H 10,53 N 6,97
 gef. C 63,0 H 10,7 N 7,2

b) Boc-NH-(CH₂)₈-NH₂ . HCl

15 68 g der nach a) hergestellten Verbindung werden in 1 l trockenem Ether suspendiert, der 2N HCl enthält. Man rührt 3 Stunden bei Raumtemperatur, kühlt auf etwa 0°C, filtriert den Niederschlag ab und wäscht ihn mit trockenem Ether.

20 Ausbeute: 38 g, Schmp: 150 - 152°C (Zers.)

$C_{13}H_{29}ClN_2O_2$ (280,8) Ber. C 55,65 H 10,4 N 10,0 Cl:12,6
 gef. C 55,6 H 10,5 N 10,2 Cl:12,5

25 c) Z-D-Lys(Boc)-Phe-OMe

43,2 g Z-D-Lys(Boc)-OH, hergestellt analog der L-Verbindung, werden in 400 ml Dimethylformamid gelöst. Man gibt 24,5 g H-Phe-OMe·HCl, 15,33 g HOBT, 14,53 ml NEM und
 30 unter Rühren 25 g DCC zu und läßt über Nacht bei Raumtemperatur stehen. Nach Abfiltrieren des Harnstoffs destilliert man das Lösungsmittel im Vakuum ab und kristallisiert den öligen Rückstand aus 200 ml 80-proz. Ethanol um.

35 Ausbeute 57.9 g (94 % d.Th.)

Zur Analyse wird eine Probe aus DMF mit Ether/Petrolether (1:1) gefällt und nochmals aus 80-proz. Ethanol kristallisiert.

5 $C_{29}H_{39}N_3O_7$ (541,6) Ber. C 64,31 H 7,26 N 7,76
gef. C 64,3 H 7,3 N 7,5

$[\alpha]_D^{20}$: + 5.5° (c = 0,5 in 90-proz. Essigsäure)

10

d) Z-D-Lys(Boc)-Phe-OH

56,0 g des Methylesters werden in einer Mischung aus 500 ml Dioxan, 200 ml Methanol und 60 ml Wasser in der Wärme
15 gelöst und bei pH 12,5 mit 1N NaOH innerhalb 150 min. verseift. Man bringt mit 2N HCl unter Rühren auf pH 7, destilliert die organischen Lösungsmittel ungeachtet des Niederschlags im Vakuum weitgehend ab, gibt 800 ml eiskalten Essigester zu und versetzt unter Eiskühlung und kräftigen Rühren vorsichtig mit 35 ml 2N HCl. Die Schichten
20 werden getrennt, die Essigesterlösung mit etwas Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der zunächst ölige Rückstand kristallisiert nach einiger Zeit durch, die Kristalle werden mit Petro-
25 ether gewaschen und im Vakuum getrocknet.
Ausbeute 50,2 g (92 %). Schmp. 85-87°C.

$C_{28}H_{37}N_3O_7$ (527,6) Ber. C 63,74 H 7,09 N 7,96
gef. C 63,3 H 7,3 N 8,4

30

$[\alpha]_D^{20}$: +10,7° (c = 1 in 90-proz. Essigsäure)

e) Z-D-Lys(Boc)-Phe-NH-(CH₂)₈-NH-Boc

35

48,5 g des nach d) hergestellten Dipeptids und 25,8 g des

nach b) hergestellten Boc-Diamin-hydrochlorids werden in 1 l DMF gelöst. Man gibt nacheinander 14,8 g HOOBt, 15 ml NEM und unter Kühlen 22,5 g DCC zu, rührt 1 h und läßt über Nacht bei Raumtemperatur stehen. Man filtriert vom Harnstoff ab, destilliert das Lösungsmittel im Vakuum ab und kristallisiert den Rückstand aus 300 ml 80-proz. Ethanol um. Der Niederschlag läßt sich nur schwierig abfiltrieren und wird vorteilhaft durch Zentrifugieren gewonnen. Ausbeute 60,2 g (86,9 %).

$C_{41}H_{62}N_5O_8$ (753,0) Ber. C 65,40 H 8,30 N 9,3
Gef. C 65,6 H 8,5 N 9,3

$[\alpha]_D^{20}$: + 2,0° (c = 1 in 90-proz. Essigsäure)

f) Z-D-Lys-Phe-NH-(CH₂)₈-NH₂ · 2HCl

753 mg der nach e) erhaltenen Verbindung werden in 7,5 ml konz. HCl/Wasser/Ameisensäure (0,6:0,6:9,6) 30 min stehen gelassen. Man destilliert das Lösungsmittel im Vakuum ab und destilliert mit Toluol nach. Der Rückstand verfestigt sich beim Stehen unter Ether, wird abfiltriert, mit Ether gewaschen und im Vakuum über KOH getrocknet.

Ausbeute 650 mg.

Die Verbindung ist im DC auf Silicagel im Laufmittel A einheitlich.

Elementaranalyse im Rahmen der Fehlergrenze.

Beispiel 2

Z-D-Lys-Phe-OMe · HCl

Von 1,0 g Z-D-Lys(Boc)-Phe-OMe, hergestellt nach Beispiel 1c, wird analog Beispiel 1f die Boc-Gruppe abgespalten.

Ausbeute 820 mg, einheitlich im DC (A), Elementaranalyse korrekt.

Beispiel 3

5 Z-Lys-Phe-NH-(CH₂)₈-NH₂ · 2HCl

Von 1,2 g der Boc-geschützten L-Verbindung, hergestellt analog Beispiel 1e, wird die Boc-Gruppe wie oben abgespalten.

10 Ausbeute 0,98 g einheitlich im DC (A), Elementaranalyse korrekt.

Beispiel 4

Z-Lys-Tic-NH-(CH₂)₈-NH₂ · 2HCl

15

a) Z-Lys(Boc)-Tic-OMe

15,2 g Z-Lys(Boc)-OH und 9,1 g H-Tic-OMe · HCl, hergestellt aus der Aminosäure (J. Am. Chem. Soc. 70 (1948),
20 p 182) mit Methanol /SOCl₂ in bekannter Weise, werden analog Beispiel 1e in 300 ml DMF mit 5,4 g HOBt, 5,5 ml NEM und 8,8 g DCC umgesetzt. Das nach Abfiltrieren des Harnstoffs und Abdestillieren von DMF im Vakuum zurückbleibende Öl wird in 200 ml Essigester aufgenommen, die Lösung
25 nacheinander mit 10-proz. wäßriger Zitronensäure, 1M KHCO₃-Lösung und Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird beim Trocknen im Vakuum schaumig, kristallisiert aber nicht.

Ausbeute 21,1 g

30

b) Z-Lys(Boc)-Tic-OH

17,9 g des nach a) hergestellten Methylesters werden analog Beispiel 1d verseift. Nach dem Aufarbeiten und Abdestillieren des Essigesters bleibt ein nichtkristalli-

35

sierendes Öl zurück.

Ausbeute 15,9 g. Im DC (A) einheitlich.

5 $C_{29}H_{37}N_3O_7$ (539,64) Ber. C 64,55 H 6,91 N 7,79
Gef. C 63,9 H 6,9 N 7,9

c) Z-Lys(Boc)-Tic-NH-(CH₂)₈-NH-Boc

2,16 g der unter b) beschriebenen Verbindung werden analog
10 Beispiel 1e mit 1,12 g Boc-Diamin hydrochlorid, 0,54 g
HOBT, 0,7 ml NEM und 0,9 g DCC umgesetzt. Das Rohprodukt
wird analog a) in Essigester aufgenommen und gewaschen.
Nach Abdestillieren des Lösungsmittels erhält man einen
nicht kristallisierenden, öligen Rückstand.
15 Ausbeute 2,73 g. Im DC (A) bis auf eine Spur DCH
einheitlich.

d) Z-Lys-Tic-NH-(CH₂)₈-NH₂ · 2HCl

20 Von 1,1 g der nach c) hergestellten Verbindung wird in 10
ml Reagens nach Beispiel 1f die Boc-Gruppe abgespalten.
Das Produkt ist nicht kristallin.
Ausbeute 0,61 g. Im DC (B,C) nahezu einheitlich.

25 Beispiel 5

Z-D-Lys-Tic-NH-(CH₂)₈-NH₂ · 2HCl

Die Verbindung wird analog Beispiel 4 erhalten. Sie ist
ebenfalls nicht kristallin und im DC (B,C) weitgehend ein-
30 heitlich.

Beispiel 6

Z-Lys-Tic-OMe · HCl

35 Von 0,7 g der nach Beispiel 4a erhaltenen Verbindung wird
die Boc-Gruppe analog Beispiel 1f abgespalten. Der Rück-

stand wird in Wasser gelöst, filtriert und gefriergetrocknet. Weißes Pulver.

Ausbeute 0,43 g. Im DC (B,C) nahezu einheitlich.

5 Beispiel 7

Z-D-Lys-Phe-D-Lys-Phe-Gly-NH-(CH₂)₄-NH₂ · 3HCl

a) Z-D-Lys(Boc)-Phe-Gly-OMe

- 10 5,3 g Z-D-Lys(Boc)-Phe-OH (Beispiel 1d) werden in 60 ml DMF nacheinander unter Rühren mit 1,26 g G-Gly-OMe · HCl, 1,6 g HCOObt, 1,3 ml NEM und 2,2 g DCC versetzt. Nach Stehen über Nacht wird vom Harnstoff abfiltriert, das Filtrat im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird in 200 ml
- 15 Essigester aufgenommen, die Lösung in der Kälte mit 10-proz. Citronensäurelösung, gesättigt. Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen, im Vakuum auf ca. 40 ml eingeeengt und mit Ether/Petrolether 1:1 versetzt. Der Niederschlag wird abfiltriert und mit Ether/Petrolether
- 20 1:1 gewaschen und getrocknet.

b) H-D-Lys(Boc)-Phe-Gly-OMe, TosOH

- 4,21 g der nach a) erhaltenen Verbindung werden in 70 ml MeOH unter Titration mit 1N methanol. TosOH bei pH 4,5 an Pd katalytisch hydriert. Nach Abfiltrieren des Katalysators wird das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert, der Rückstand mehrmals mit Diisopropylether verrieben und
- 25 getrocknet.
- 30 Ausbeute 3,82 g, einheitlich im DC(A,C).

c) Z-D-Lys(Boc)-Phe-D-Lys(Boc)-Phe-Gly-OMe

- 5,3 g Z-D-Lys(Boc)-Phe-OH und 6,4 g H-D-Lys(Boc)-Phe-Gly-OMe, TosOH werden in 100 ml DMF unter Rühren mit 1,6 g
- 35

HOOBt, 1,3 g NEM und 2,2 g DCC versetzt. Nach Stehen über Nacht und Abfiltrieren des Harnstoffs wird das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wird in 300 ml Essigester/n-Butanol (2:1) aufgenommen und wie oben mit Citronensäurelösung, Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wird aus 60 ml Isopropanol umkristallisiert. Ausbeute 7,0 g, einheitlich in DC(A).

10

d) Z-D-Lys(Boc)-Phe-D-Lys(Boc)-Phe-Gly-OH

5,4 g des Methylesters werden in 50 ml Dioxan + 50 ml Methanol + 20 ml Wasser warm gelöst und bei pH 13 mit 1N NaOH verseift. Man bringt mit 2N HCl in der Kälte auf pH 6, destilliert den größten Teil des Lösungsmittels ab, versetzt mit 100 ml Essigester und 20 ml n-Butanol, säuert in der Kälte mit 1N HCl bis pH 2 an und wäscht mit Wasser. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der ölige Rückstand wird beim Verreiben mit Ether fest. Ausbeute 5,1 g, nahezu einheitlich im DC (A).

15

20

e) Z-D-Lys(Boc)-Phe-D-Lys(Boc)-Phe-Gly-NH-(CH₂)₄-NH-Boc

25

1,9 g der nach d) erhaltenen Verbindung werden in 30 ml DMF mit 0,44 g Boc-NH-(CH₂)₄-NH₂·HCl, hergestellt nach Liebig's Ann. Chem. 750 (1971) 165, und unter Rühren weiter mit 0,27 g HOBt, 0,3 ml NEM und 0,45 g DCC versetzt. Nach Stehen über Nacht, Abfiltrieren des Harnstoffs und Abdestillieren von DMF im Vakuum wird der Rückstand in 60 ml Essigester/n-Butanol (1:1) aufgenommen und wie oben mit Citronensäurelösung, Hydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wird aus Isopropanol umkristallisiert.

30

35

Ausbeute 1,55 g, einheitlich in DC (A,C).

f) Z-D-Lys-Phe-D-Lys-Phe-Gly-NH-(CH₂)₄-NH₂ · 3HCl

5 582 mg werden analog Beispiel 1f in 5,4 ml HCl/HCCOH gelöst und wie dort aufgearbeitet.

Ausbeute 440 mg, einheitlich in DC (B,C).

Beispiel 8

10 H-Phe-D-Lys-Phe-NH-(CH₂)₈-NH₂ · 3HCl

a) Z-Phe-D-Lys(Boc)-Phe-NH-(CH₂)₈-NH-Boc

15 10,8 g H-D-Lys(Boc)-Phe-NH-(CH₂)₈-NH-Boc · TosOH, hergestellt aus der Z-Verbindung analog Beispiel 7b durch katalytische Hydrierung in Methanol bei pH 4,5 unter Titration mit 1N TosOH, werden in 100 ml DMF gelöst und unter Rühren nacheinander mit 4,1 g Z-Phe-OH, 1,8 g HOBt, 2 ml NEM und 3,0 g DCC versetzt. Nach Stehen über Nacht wird von Harnstoff abfiltriert und DMF im Vakuum abdestilliert. Den

20 Rückstand kristallisiert man aus 50 ml 80-proz. Ethanol um.

Ausbeute 8,2 g, einheitlich in DC(A).

25

C₅₀H₇₁N₆O₉ (900,2) Ber. C 66,72 H 7,95 N 9,34
Gef. C 66,7 H 7,9 N 9,1

[α]_D²⁰ : + 3,0° (c = 1 in 90-proz. Essigsäure)

30

b) H-Phe-D-Lys(Boc)-Phe-NH-(CH₂)₈-NH₂ · HCl

1,0 g der nach a) erhaltenen Verbindung werden analog Beispiel 7b katalytisch hydriert, wobei das pH jedoch mit 1N

35

HCl in Methanol aufrechterhalten wird. Nach analoger Aufarbeitung erhält man 0,92 g, einheitlich in DC(D)

5 c) H-Phe-D-Lys-Phe-NH-(CH₂)₈-NH₂ . 3HCl

Abspaltung der Boc-Schutzgruppen von der nach b) erhaltenen Verbindung wie in Beispiel 1f.

Ausbeute 0,86 g, nahezu einheitlich in DC (A,B).

10 Aminosäureanalyse: Phe:Lys (2,0 : 1,04)

Beispiel 9

Z-Glu-His-Phe-D-Lys-Phe-NH-(CH₂)₈-NH₂ . 2 HCl

15 a) H-Phe-D-Lys(Boc)-Phe-NH-(CH₂)₈-NH-Boc . TosOH

7,5 g der nach Beispiel 8a hergestellten Z-Verbindung werden analog Beispiel 7b in Methanol katalytisch hydriert und aufgearbeitet.

20 Ausbeute 7,3 g, einheitlich in DC(D).

b) Z-Glu(OBu^t)-His-Phe-D-Lys(Boc)-Phe-NH-(CH₂)₈-NH-Boc

Man setzt 5,16 g der nach a) erhaltenen Verbindung in 70 ml DMF mit 2,76 g Z-Glu(OBu^t)-His-CH₃, 0,9 g HOOBt, 0,7 ml NEM und 1,22 g DCC um und arbeitet analog Beispiel 4a auf. Der nach Abdestillieren des Essigesters verbleibende Rückstand wird mehrmals mit Ether/Petrolether (1:1) verrieben und getrocknet.

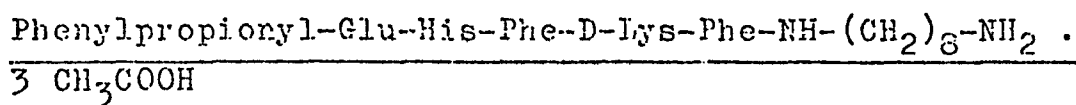
30 Ausbeute 5,0 g. Lt. DC(A,C) nur mit sehr wenig DCH verunreinigt.

c) Z-Glu-His-Phe-D-Lys-Phe-NH-(CH₂)₈-NH₂ . 2 HCl

35 Man spaltet aus 0,5 g der nach b) erhaltenen Verbindung

analog Beispiel 1f Boc- und Bu^t-Schutzgruppen ab und arbeitet wie dort beschrieben auf. Dann wird nochmals in wenig Wasser gelöst, mit wenig schwach basischem Ionenaustauscher bis pH 4,5 gerührt, filtriert und im Vakuum zur Trockene eingeengt. Der Rückstand wird mit Ether verrieben und getrocknet.
Ausbeute 0,3 g, nahezu einheitlich in DC(A,B). Aminosäureanalyse korrekt.

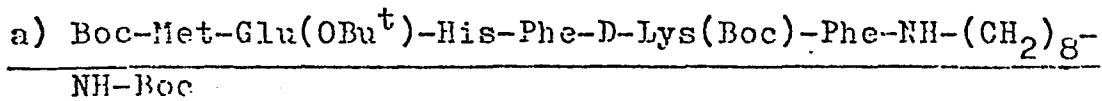
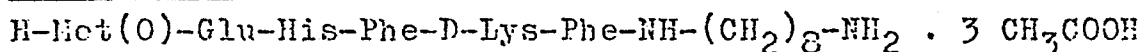
10 Beispiel 10



15 Von dem nach Beispiel 9b hergestellten Z-Peptid wird Z durch katalytische Hydrierung abgespalten. Man setzt mit Phenylpropionsäure, DCC und HOBt in molarem Verhältnis um und spaltet vom Reaktionsprodukt die Boc- und tert.-Butylgruppen mit HCl/HCOOH ab. Nach Überführen ins Acetat analog Beispiel 1G reinigt man durch Chromatographie an Sephadex^(R) LH 20 wie dort beschrieben.

Im DC (A,B,C) einheitlich. Aminosäureanalyse korrekt.

25 Beispiel 11



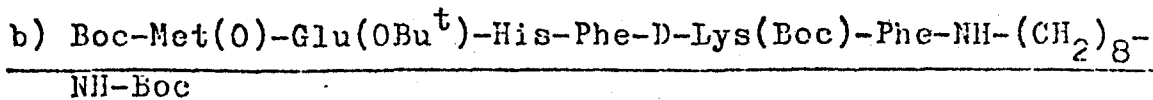
30

Man stellt aus 3,75 g der nach Beispiel 9b erhaltenen Verbindung analog Beispiel 7b 4,2 g H-Glu(OBu^t)-His-Phe-D-Lys(Boc)-Phe-NH-(CH₂)₈-NH-Boc·TosOH her. Hiervon setzt man 2,56 g in 60 ml DMF mit 1,2 g Boc-Met-ONp, 27 mg HOBt und 0,4 ml NEM über Nacht bei Raumtemperatur um, destill-

35

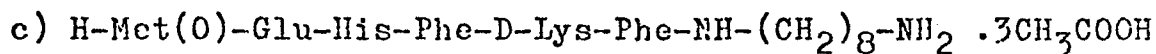
iert das Lösungsmittel im Vakuum ab und fällt den Rückstand nach Digerieren mit NaHCO_3 und Wasser aus Essigester/Ether um, digeriert mit Ether und trocknet. Ausbeute 2,2 g, einheitlich im DC(C).

5



1,8 g der nach a) erhaltenen Verbindung werden in 36 ml Essigsäure mit 2 ml 3-proz. H_2O_2 oxidiert. Nach 30 min wird im Vakuum eingeeengt und der Rückstand mit Wasser und Ether digeriert.

15



Das nach b) erhaltene Rohprodukt wird mit 25 ml HCl/HCOOH analog Beispiel 1f von den Schutzgruppen befreit. Man dampft im Vakuum zur Trockene ein, löst den Rückstand in 30 ml 50-proz. Methanol, behandelt mit Ionenaustauscher Amberlite^(R) IRA 93 in der Acetatform, bis der pH-Wert auf etwa 4,2 zurückgegangen ist, filtriert und bringt die Lösung im Vakuum zur Trockene. Ausbeute 1,36 g.

Zur Reinigung löst man in 6 ml 1-proz. Essigsäure und chromatographiert in demselben Lösungsmittel über eine Säule 200 x 2,5 cm Sephadex^(R) LH-20. In den Fraktionen 5 und 6 findet man 480 mg chromatographisch einheitliches Peptid mit korrekter Aminosäureanalyse.

38

$[\alpha]_D^{20} : + 4.9^\circ$ (c = 0,5 in 90-proz. Essigsäure)

35

In Fraktion 7 findet man 290 mg eines Gemisches mit dem stereoisomeren Met(0)-Derivat.

Beispiel 12

H-D-Met(O)-Glu-His-Phe-D-Lys-Phe-NH-(CH₂)₈-NH₂ . 3 CH₃COOH

- 5 Man arbeitet analog Beispiel 11, setzt jedoch Boc-D-Met-ONp ein und erhält die Titelverbindung nach Chromatographie an Sephadex^(R) LH-20 in entsprechender Reinheit.

Beispiel 13

pGlu-Glu-His-Phe-D-Lys-Phe-NH-(CH₂)₈-NH₂ . 2 CH₃COOH

10

a) pGlu-Glu(OBu^t)-His-Phe-D-Lys(Boc)-Phe-NH-(CH₂)₈-NH-Boc

- 1,6 g H-Glu(OBu^t)-His-Phe-D-Lys-Phe-NH-(CH₂)₈-NH-Boc .
 TosOH (Beispiel 11a) und 370 mg pGlu-OTcp werden in 20ml
 15 DMF in Anwesenheit von 0,17 ml NEM und 17 mg HOBT über Nacht zur Reaktion gebracht. Man destilliert das Lösungsmittel im Vakuum ab und digeriert den Rückstand mit Ether.
 Ausbeute 1,6 g

- 20 b) Das unter a) erhaltene Rohprodukt wird analog Beispiel 1f von den Schutzgruppen befreit und analog Beispiel 11c chromatographisch gereinigt. Man erhält 465 mg der im DC(C) einheitlichen Titelverbindung. Aminosäureanalyse korrekt.

25

Beispiel 14

Z-Tyr-Glu-His-Phe-D-Lys-Phe-NH-(CH₂)₈-NH₂ . 2 CH₃COOH

- 1,28 g des in Beispiel 11a beschriebenen teilgeschützten
 30 Pentapeptid-amids werden in 20 ml DMF mit 610 mg Z-Tyr(Bu^t)-ONSu in Anwesenheit von 13,5 mg HOBT und 0,13 ml NEM umgesetzt. Nach Stehen über Nacht wird das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wird nach Verreiben mit Ether analog Beispiel 1f mit HCl/HCOOH
 35 behandelt. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wird

analog Beispiel 11c chromatographiert.

Ausbeute an chromatographisch einheitlichem Peptid 360mg.

Aminosäureanalyse korrekt.

5 Beispiel 15

H-Tyr-Glu-His-Phe-D-Lys-Phe-NH-(CH₂)₈-NH₂ . 3 CH₃COOH

Man verfährt nach Beispiel 14, setzt jedoch 565 mg

Boc-Tyr(Bu^t)-ONSu ein und erhält 280 mg der Titelverbin-
10 dung.

Einheitlich im DC(C).. Aminosäureanalyse korrekt.

Beispiel 16

H-Met(O₂)-Glu-His-Phe-D-Lys-Phe-NH-(CH₂)₈-NH₂ . 3HCl

15

a) Boc-Met(O₂)-Glu(OBu^t)-His-Phe-D-Lys(Boc)-Phe-NH-(CH₂)₈-
NH-Boc

370 mg Boc-Met(O₂)-OH und 1,4 g H-Glu(OBu^t)-His-Phe-D-Lys-
20 (Boc)-Phe-NH-(CH₂)₈-NH-Boc-TosOH werden in 25 ml DMF mit
0,14 ml NEM und 150mg HOBT versetzt. Man gibt 242 mg DCC
und nach 30 Min. nochmals 0.07 ml NEM zu und arbeitet nach
Stehen über Nacht auf. Das Rohprodukt wird in feuchten

25 Essigester gelöst, nacheinander mit 10 % KHSO₄/K₂SO₄-
Lösung, gesättigtem Natriumhydrogencarbonatlösung und
Wasser gewaschen, die Essigesterlösung kurz über Natrium-
sulfat getrocknet, auf ein kleines Volumen eingeeengt und
unter kräftigem Rühren in Ether getropft.

Ausbeute an unlöslichem Rohprodukt 1,1 g.

30

b) H-Met(O₂)-Glu-His-Phe-D-Lys-Phe-NH-(CH₂)₈-NH₂ . 3CH₃COOH

650g der nach a) erhaltenen Verbindung werden analog Bei-
spiel 11 von den Schutzgruppen befreit und aufgearbeitet.

35

Ausbeute 520 mg

350 mg werden in 2 ml 1N Essigsäure gelöst und an Sephadex^(R) LH 20 (2,5 x 100 cm) chromatographiert. Die im DC einheitlichen Hauptfraktionen werden zusammengefaßt und lyophilisiert.

5 Ausbeute 230 mg einheitlich im DC (C). Aminosäureanalyse korrekt.

Beispiel 17

Z-Glu-Ala-Phe-D-Lys-Phe-NH-(CH₂)₈-NH₂ · 2 HCl

10

a) Z-Ala-Phe-D-Lys(Boc)-Phe-NH-(CH₂)₈-NH-Boc

20,85 g teilgeschütztes Tripeptid (Beispiel 8b) und 4,95 g Z-Ala-OH werden in 300 ml DMF unter Rühren mit 12,7 g HOBT, 2,84 g NEM und 4,88 g DCC versetzt. Nach Stehen über Nacht wird von DCH abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Man fällt zweimal aus Ethanol/Wasser und trocknet im Vakuum.

15

Ausbeute 18,5 g.

20

$[\alpha]_D^{20}$: -11° (c = 1, in 90-proz. Essigsäure)

C ₅₃ H ₇₇ N ₇ O ₁₀ (972,3)	Ber. C 65,47	H 7,98	N 10,09
	Gef. C 65,6	H 8,0	N 10,3

25

b) H-Ala-Phe-D-Lys(Boc)-Phe-NH-(CH₂)₈-NH-Boc · TosOH

16 g der nach a) hergestellten Z-Verbindung werden in Methanol/DMF unter Zugabe von 1N TosOH bei pH 6 an Pd katalytisch hydriert. Man filtriert vom Katalysator ab, klärt mit Aktivkohle, destilliert das Lösungsmittel ab und verreibt den Rückstand mit Essigester.
Ausbeute nach Trocknen 12,4 g

30

$C_{55}H_{84}N_8O_{12}$ (1081,35) Ber. C 61,09 H 7,83 N 10,36 S 2,9
Gef. C 60,9 H 7,8 N 10,2 S 3,2

c) Z-Glu-(OBu^t)-Ala-Phe-D-Lys(Boc)-Phe-NH-(CH₂)₈-NH-Boc

5

5.0 g der nach b) erhaltenen Verbindung werden in 50 ml DMF mit 2,03 g Z-Glu(OBu^t)-OH und danach unter Rühren mit 675 mg HOBt, 0,71 ml NEM und 1,13 g DCC versetzt. Nach Stehen über Nacht wird DCH abfiltriert, das Lösungsmittel abdestilliert, der Rückstand in n-Butanol/Essigester (1:1) aufgenommen, mit Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Der nach Abdestillieren des Lösungsmittels verbleibende Rückstand wird mit Ether digeriert und getrocknet.

10

15 Ausbeute 5,24 g, einheitlich im DC(D).

d) Z-Glu-Ala-Phe-D-Lys-Phe-NH-(CH₂)₈-NH₂ · 2 HCl

300 mg der nach c) erhaltenen Verbindung werden zur Abspaltung der Schutzgruppen wie in Beispiel 1f behandelt. Der Rückstand wird nach Aufarbeitung mit Ether verrieben und getrocknet.

20

Ausbeute 160 mg.

Einheitlich in DC(D) · $[\alpha]_D^{20}$: -15° (c = 1, in MeOH)

25

Aminosäureanalyse korrekt.

Beispiel 18

Z-Ala-Phe-D-Lys-Phe-NH-(CH₂)₈-NH₂ · 2HCl

30

1 g der nach Beispiel 17 a hergestellten Verbindung wird analog Beispiel 1f mit Ameisensäure/HCl behandelt und aufgearbeitet.

Ausbeute 0,88 g. Einheitlich im DC(A,B)

Beispiel 19

H-Met(O₂)-Glu-Ala-Phe-D-Lys-Phe-NH-(CH₂)₈-NH₂ · 3HCl

5 a) Boc-Met(O₂)-Glu(OBu^t)-Ala-Phe-D-Lys(Boc)-Phe-NH-(CH₂)₈-NH-Boc

10 1,2 g des nach Beispiel 21 a hergestellten H-Glu(OBu^t)-Ala-Phe-D-Lys(Boc)-Phe-NH-(CH₂)₈-NH-Boc · TosOH, werden in DMF mit 344 mg Boc-Met(O₂)-OH, 137 mg HOBT, 0,13 ml NEM und 225 mg DCC versetzt und nach anfänglichem Rühren 15 Stunden stehen gelassen. Man filtriert, destilliert das Lösungsmittel im Vakuum ab und verreibt den Rückstand mit Wasser und Ether.

15 Ausbeute 1,2 g. Die Verbindung enthält noch wenig DCH, sonst einheitlich im DC(A,D).

b) H-Met(O₂)-Glu-Ala-Phe-D-Lys-Phe-NH-(CH₂)₈-NH₂ · 3HCl

20 Die nach a) hergestellte Verbindung wird analog Beispiel 1f mit Ameisensäure/HCl behandelt und aufgearbeitet. Dann wird nochmals in Wasser gelöst, filtriert und im Vakuum zur Trockene gebracht. Der Rückstand wird in Essigester verrieben und getrocknet.

Ausbeute aus 1,0 g: 0,78 g. Einheitlich im DC(A,B,C).

25 $[\alpha]_D^{20}$: -12,5° (c = 1, Methanol)
Aminosäureanalyse korrekt.

30 Beispiel 20

Methylsulfonyl-β-Ala-Glu-Ala-Phe-D-Lys-Phe-NH-(CH₂)₈-NH₂ · 2HCl

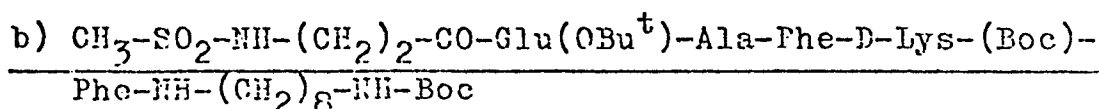
a) Methylsulfonyl-β-alanin

35 22,3 g β-Alanin werden in 125 ml 2N NaOH gelöst. Unter Vibromischung läßt man gleichzeitig bei 0-5°C 20 ml Me-

thansulfonsäurechlorid und 145 ml 2N NaOH zutropfen und vibriert 3 Stunden bei Raumtemperatur. Die Lösung wird mit Ether extrahiert, auf 400 ml verdünnt und mit stark saurem Ionenaustauscher (Lewatit^(R) S 100) gerührt, bis etwa pH 2 erreicht ist. Sodann wird die Lösung im Vakuum zur Trockene gebracht. Den Rückstand nimmt man in Essigester auf, trocknet über Natriumsulfat und versetzt mit DCA bis zur alkalischen Reaktion. Der ausfallende Niederschlag wird abfiltriert, mit Essigester und Ether gewaschen, getrocknet und aus Tetrahydrofuran umkristallisiert. Ausbeute 17,4 g DCA-Salz, Schmelzpunkt 156-157°.

$C_{16}H_{32}N_2O_4S$ (348,5) Ber. C 55,14 H 9,26 N 8,04 S 9,20
Gef. C 54,8 H 8,2 N 8,0 S 9,4

Zur Zerlegung des Salzes löst man in 200 ml Wasser und rührt mit stark saurem Ionenaustauscher, bis wieder etwa pH 2 erreicht ist. Es kann auch über eine entsprechende Austauschersäule filtriert werden. Die Lösung wird im Vakuum zur Trockene gebracht, der Rückstand im Exsiccator über P_2O_5 getrocknet und in dieser Form verwendet. Die Verbindung ist im DC(A,C) einheitlich.



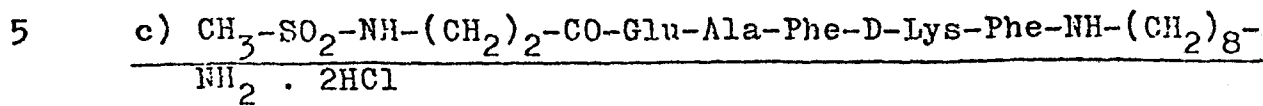
1,2 g des nach Beispiel 17c erhaltenen Z-Peptids wird nach Beispiel 21a katalytisch hydriert.

Ausbeute 1,2 g als Tosylat.

Man setzt die Verbindung in 12 ml DMF mit 204 mg $CH_3SO_2-NH-(CH_2)_2-COOH$, 138 mg HOBT, 0,13 ml NEM und 225 mg DCC um, filtriert nach 15 Stunden Stehen bei Raumtemperatur den DCH ab und destilliert das Lösungsmittel im Vakuum ab. Der Rückstand wird mit Wasser verrieben, abfiltriert

und mit Wasser und Essigester gewaschen.

Ausbeute 1,1 g. Einheitlich im DC(A,D), noch wenig Harnstoff sichtbar.

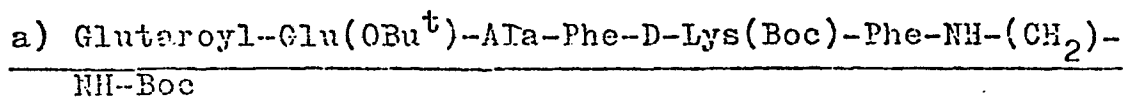
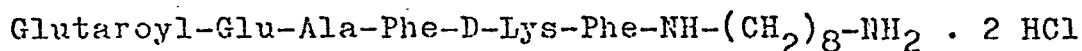


Von 0,9 g der nach b) erhaltenen Verbindung werden die Schutzgruppen analog Beispiel 1f abgespalten.

10 Ausbeute 580 mg. Aminosäureanalyse korrekt

$[\alpha]_D^{20}$: -17,6° (c = 1, Methanol)

15 Beispiel 21



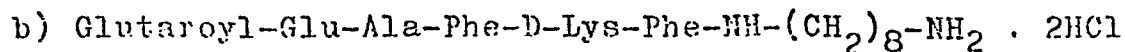
20

1,2 g H-Glu(OBu^t)-Ala-Phe-D-Lys(Boc)-Phe-NH-(CH₂)₈-NH-Boc · TosOH, hergestellt durch katalytische Hydrierung der nach Beispiel 17c erhaltenen Z-Verbindung, werden in 10 ml Pyridin gelöst. Man gibt 140 mg Glutarsäure-anhydrid zu und läßt 15 Stunden bei Raumtemperatur reagieren. Der nach Einengen im Vakuum verbleibende Rückstand wird mit Essigester verrieben, das feste Produkt wird abfiltriert, mit Ether gewaschen und getrocknet.

25

Ausbeute 1,08 g. Einheitlich im DC(A,B,C)

30



0,9 g der nach a) erhaltenen Verbindung werden analog Beispiel 1f mit Ameisensäure/HCl behandelt.

35

Ausbeute 0,6 g.

$[\alpha]_D^{20} : -19,6^\circ$ (c = 1, Methanol)

Aminosäure- und Elementaranalyse korrekt.

5

Durch Lösen in Wasser, Behandeln mit schwach basischen Ionenaustauschern bis pH 5-6 und Einengen der filtrierten Lösung erhält man die Titelverbindung.

10 Beispiel 22

Z-Ala-Ala-Phe-D-Lys-Phe-NH-(CH₂)₈-NH₂ · 2 HCl

a) Z-Ala-Ala-Phe-D-Lys(Boc)-Phe-NH-(CH₂)₈-NH-Boc

15 20,85 g teilgeschütztes Tripeptid (Beispiel 8b) werden in 200 ml DMF mit 6,53 g Z-Ala-Ala-OH, 12,66 g HOBT, 2,84 ml NEM und 4,9 g DCC umgesetzt und analog Beispiel 4a aufgearbeitet.

Ausbeute 16,7 g, einheitlich in DC(C,D).

20

$[\alpha]_D^{20} : -12,0^\circ$ (c = 1, in 90-proz. Essigsäure)

C₅₆H₈₂N₈O₁₁ (1043,3) Ber. C 64,47 H 7,92 N 10,74

25 Gef. C 64,2 H 8,0 N 10,6

b) Z-Ala-Ala-Phe-D-Lys-Phe-NH-(CH₂)₈-NH₂ · 2 HCl

500 mg der nach a) erhaltenen Verbindung werden analog Beispiel 1f von den Schutzgruppen befreit. Die Verbindung ist bereits ohne chromatographische Reinigung in DC(D) einheitlich.

30

$[\alpha]_D^{20} : -15,2^\circ$ (c = 1, in 90-proz. Essigsäure)

35

$C_{46}H_{68}Cl_2N_8O_7$ (916,0) Ber. C 60,32 H 7,98 N 12,23 Cl 7,74
 Gef. C 60,1 H 7,9 N 12,1 Cl 7,9

Aminosäureanalyse korrekt.

5

Beispiel 23

H-Gly-Ala-Ala-Phe-D-Lys-Phe-NH-(CH₂)₈-NH₂ . 3 HCl

10 a) H-Ala-Ala-Phe-D-Lys(Boc)-Phe-NH-(CH₂)₈-NH-Boc . TosOH

16 g der nach Beispiel 22a erhaltenen Verbindung werden analog Beispiel 17b katalytisch hydriert und aufgearbeitet.

15 Ausbeute 12,9 g.

$C_{55}H_{84}N_8O_{12}S$ (1081,35) Ber. C 61,09 H 7,83 N 10,36 S 2,96
 Gef. C 60,9 H 7,8 N 10,2 S 3,2

20 b) Boc-Gly-Ala-Ala-Phe-D-Lys(Boc)-Phe-NH-(CH₂)₈-NH-Boc

973 mg der nach a) erhaltenen Verbindung werden in 10 ml DMF mit 260 mg Boc-Gly-ORSu umgesetzt, die Titelverbindung nach Abdestillieren des Lösungsmittel im Vakuum durch Verreiben mit Essigester isoliert.

25 Ausbeute 850 mg, einheitlich in DC(D)

$C_{55}H_{87}N_9O_{12}$ (1066,37) Ber. C 61,95 H 8,22 N 11,82
 Gef. C 61,8 H 8,3 N 11,6

30

c) H-Gly-Ala-Ala-Phe-D-Lys-Phe-NH-(CH₂)₈-NH₂ . 3HCl

800 mg der nach b) erhaltenen Verbindung werden analog Beispiel 1f von den Schutzgruppen befreit.

35 Ausbeute 610 mg, einheitlich in DC(B,D).

$[\alpha]_D^{20}$: -24,0° (c = 1, in Methanol)

5

$C_{40}H_{66}Cl_3N_9O_6$ (875,34) Ber.C 54,88 H 7,60 N 14,4 Cl 12,5
Gef.C 55,0 H 7,5 N 14,2 Cl 12,8

Aminosäureanalyse korrekt.

Beispiel 24

10

H-Tyr-Ala-Ala-Phe-D-Lys-Phe-NH-(CH₂)₈-NH₂ . 3 HCl

15

0,97 g der nach Beispiel 17 a erhaltenen Verbindung werden in 10 ml DMF mit 435 mg Boc-Tyr(Bu^t)-ONSu unter Zugabe von 0,13 ml NEM umgesetzt. Aufarbeitung nach Beispiel 13a. Das Produkt (0,8 g) wird anschließend analog Beispiel 1f von den Schutzgruppen befreit.

Ausbeute 0,65 g

20

$[\alpha]_D^{20}$: -15,0° (c = 1, Methanol).

Einheitlich im DC(A,B,C).

Aminosäureanalyse korrekt.

Beispiel 25

25

Glutaroyl-Ala-Ala-Phe-D-Lys-Phe-NH-(CH₂)₈-NH₂ . 2 HCl

30

Man setzt das nach Beispiel 23a erhaltene teilgeschützte Peptid analog Beispiel 21a mit Glutarsäure-anhydrid um, spaltet die Schutzgruppen ab und arbeitet wie beschrieben auf.

$[\alpha]_D^{20}$: -19,6° (c = 1, Methanol).

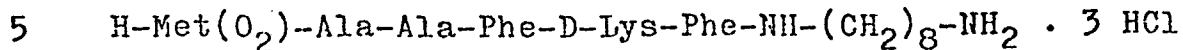
Aminosäureanalyse korrekt. Durch Lösen in Wasser, behandeln mit schwach basischem Ionenaustauscher bis pH 5-6

35

erhält man das Mono-Hydrochlorid, das durch Einengen der

Lösung und Verreiben des Rückstandes mit Ether isoliert wird.

Beispiel 26

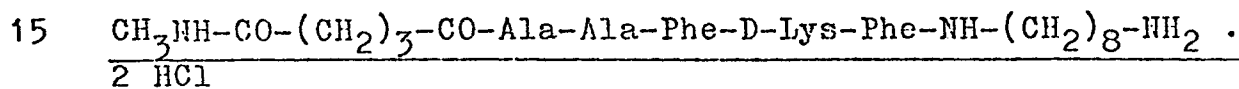


Analog Beispiel 16 erhält man aus dem nach Beispiel 23a hergestellten Peptid und Abspalten der Schutzgruppen die Titelverbindung.

10 $[\alpha]_D^{20}$: -15,3° (c = 1, Methanol).

Aminosäureanalyse korrekt. Einheitlich im DC(A,B,C).

Beispiel 27



a) Glutarsäure-monomethylamid

20 6,75 g Methylanin-HCl werden in 150 ml DMF suspendiert und mit 11,5 g Glutarsäure-anhydrid in Gegenwart von 25,5 ml NEM umgesetzt. Man erhält eine klare Lösung. Nach 1 Stunde Rühren wird im Vakuum eingengt, der Rückstand mit 120 ml Aceton versetzt, das Lösungsmittel nach Filtration
25 abdestilliert.

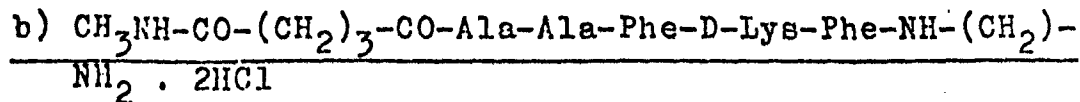
Der ölige Rückstand wird mit 200 ml + 100 ml Essigester extrahiert, die Essigesterlösung filtriert und mit DCA versetzt, bis kein Niederschlag mehr ausfällt. Der Nie-
30 derschlag wird aus Isopropanol/Essigester umkristallisiert, eine erste Fraktion aus Isopropanol(2 g) verworfen.

Ausbeute 22 g

35 C₁₈H₃₄N₂O₃ (326,5) Ber. C 66,22 H 10,50 N 8,58
Gef. C 65,7 H 10,3 N 8,5

Zerlegen des Salzes analog Beispiel 20a

Ausbeute 7,9 g Öl, chromatographisch rein.

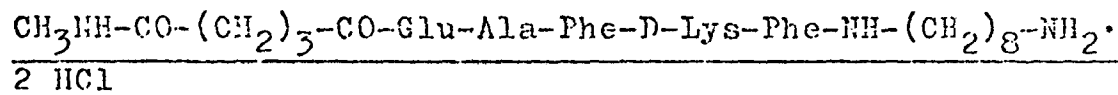


15 g der nach a) hergestellten Verbindung und 975 mg
H-Ala-Ala-Phe-D-Lys(Boc)-Phe-NH-(CH₂)₈-NH-Boc . TosOH,
hergestellt nach Beispiel 23a, werden in 8 ml DMF nachei-
10 nander unter Rühren mit 121 mg HOBT, 0,12 ml NEM und 200 mg
mg DCC versetzt und 15 Stunden bei Raumtemperatur stehen
gelassen. Aufarbeitung analog Beispiel 17 c. DC(A):
einheitlich.

Ausbeute 923 mg. Abspaltung der Schutzgruppen analog Bei-
15 spiel 1f.

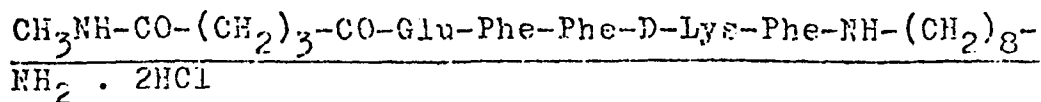
Ausbeute 790 mg. Elementaranalyse korrekt.

Beispiel 28

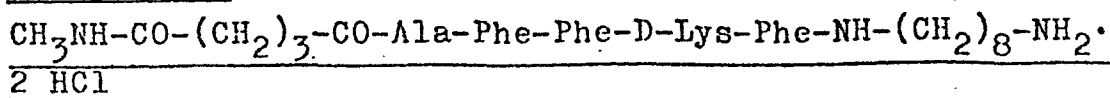


Man arbeitet analog Beispiel 27b, setzt jedoch eine äqui-
molare Menge H-Glu(OBu^t)-Ala-Phe-D-Lys(Boc)-Phe-NH-
(CH₂)₈-NH-Boc.TosOH, hergestellt nach Beispiel 20b, ein.
25 Die Verbindung ist im DC(A,B) nahezu einheitlich. Amino-
säureanalyse korrekt.

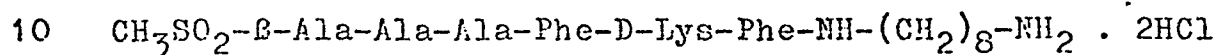
Beispiel 29



Man arbeitet analog Beispiel 27 b, setzt jedoch die äqui-
molare Menge H-Glu(OBu^t)-Phe-Phe-D-Lys(Boc)-Phe-NH-
(CH₂)₈-NH-Boc - TosOH hergestellt nach Beispiel 34 d,
35 ein.

Beispiel 30

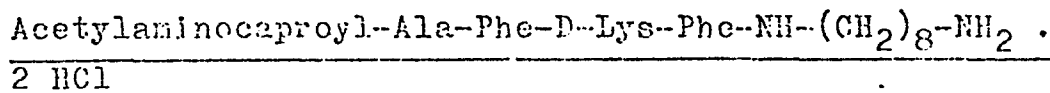
- 5 Man arbeitet analog Beispiel 27b, setzt jedoch die äquimolare Menge H-Ala-Phe-Phe-D-Lys-(Boc)-Phe-NH-(CH₂)₈-NH-Boc . TosOH, hergestellt nach Beispiel 37, ein.

Beispiel 31

- Man setzt analog Beispiel 27b 975 mg des nach Beispiel 23a) hergestellten teilgeschützten Peptids mit 180 mg Methylsulfonyl- β -alanin um, spaltet wie beschrieben die
- 15 Schutzgruppen ab und arbeitet auf.
- Ausbeute 540 mg.

$[\alpha]_D : -18,5^\circ$ (c = 1, in Methanol).

- 20 Aminosäureanalyse korrekt. Einheitlich im DC(A).

Beispiel 32

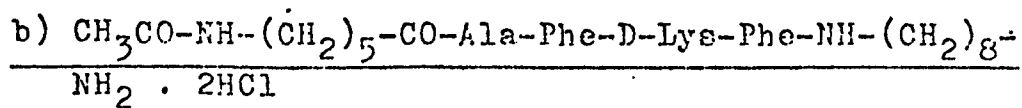
25

a) Acetylamino-capronsäure-hydroxysuccinimidester

- 26,2 g ϵ -Aminocapronsäure werden in 100 ml Essigsäure suspendiert. Man gibt 22,2 ml Essigsäureanhydrid zu und
- 30 rührt 5 Stunden bei Raumtemperatur. Die klare Lösung wird im Vakuum zur Trockene gebracht, der Rückstand mit Ether digeriert, abfiltriert, mit Ether gewaschen und im Vakuum getrocknet.
- Ausbeute 30,4 g.

- 35 $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{NO}_3$ Ber. C 55,47 H 8,73 N 8,09
Gef. C 55,4 H 8,8 N 8,0

10,4 g werden in 150 ml Acetonitril mit 8,3 g N-Hydroxysuccinimid und 13,2 g DCC versetzt. Man läßt über Nacht stehen, filtriert DCH ab und destilliert das Lösungsmittel im Vakuum ab. Der Rückstand wird mit Petroleum-
 5 ether und Diisopropylether digeriert und getrocknet. Ausbeute 16,9 g. Zur Umsetzung wird dieses Produkt ohne weitere Reinigung verwendet.

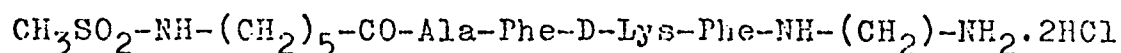


Man setzt 1 g H-Ala-Phe-D-Lys(Boc)-Phe-NH-(CH₂)₈-NH-Boc . TosOH, hergestellt nach Beispiel 17b, in 8 ml DMF mit
 0,3 g des nach a) hergestellten Aktivesters unter Zugabe
 15 von 0,5 ml NEM um, läßt über Nacht stehen und destilliert das Lösungsmittel im Vakuum ab. Der Rückstand wird mit Essigester und Wasser digeriert, abfiltriert und mit Essigester und Ether gewaschen.

20 Ausbeute nach Trocknen 0,9 g. Einheitlich im DC(A). Elementaranalyse korrekt. Abspaltung der Schutzgruppen und Aufarbeitung analog Beispiel 1f.

25 $[\alpha]_D : -18,2^\circ$ (c = 1, in Methanol).

Beispiel 33



30 a) Methylsulfonyl-L-aminocapronsäure

65,6 g L-Aminosapronsäure werden analog Beispiel 20a mit 40 ml Methansulfonsäurechlorid in Gegenwart von 2N NaOH umgesetzt und aufgearbeitet. Man stellt das DCA-Salz her
 35 und erhält 42,3 g vom Schmelzpunkt 134°.

$C_{19}H_{38}N_2O_4S$ (390,6) Ber.C 58,43 H 8,81 N 7,17 S 8,21
 Gef.C 58,2 H 9,9 N 7,4 S 8,4

Die Säure wird nach Beispiel 20a freigesetzt.

Ausbeute 24,6 g Öl, das durchkristallisiert. Rein im

5 DC(A,B,C).

b) $CH_3-SO_2-NH-(CH_2)_5-CO-Ala-Phe-D-Lys-Phe-NH-(CH_2)_8-NH_2 \cdot 2HCl$

10 Man setzt 975 mg des nach Beispiel 17b erhaltenen teil-
 geschützten Peptids analog Beispiel 20 mit 225 mg der
 nach a) erhaltenen Verbindung um und erhält nach Abspal-
 tung der Schutzgruppen und entsprechender Aufarbeitung
 724 mg der Titelverbindung. Aminosäureanalyse korrekt,
 nahezu einheitlich im DC(A,B).

15

Beispiel 34

H-Het(O₂)-Glu-Phe-Phe-D-Lys-Phe-NH-(CH₂)₈-NH₂ · 2CH₃COOH

a) Z-Phe-Phe-D-Lys(Boc)-Phe-NH-(CH₂)₈-NH-Boc

20

3,9 g Z-Phe-OH und 12,2 g H-Phe-D-Lys(Boc)-Phe-NH-(CH₂)₈-
 NH-Boc · TosOH, hergestellt nach Beispiel 9a, werden in

150 ml DMF mit 1,7 ml NEM, 1,76 g HOBt und 2,9 g DCC in
 25 oben beschriebener Weise umgesetzt. Man filtriert nach 15
 Stunden Stehen bei Raumtemperatur vom DCC ab, bringt die
 Lösung im Vakuum zur Trockene und kristallisiert den
 Rückstand aus Ethanol um.

Ausbeute 8,1 g, nicht ganz einheitlich im DC(A,B,C), je-
 30 doch Aminosäureanalyse im Rahmen der Fehlergrenze
 korrekt.

b) H-Phe-Phe-D-Lys(Boc)-Phe-NH-(CH₂)₈-NH-Boc . TosOH

Aus 8,0 g der nach a) hergestellten Verbindung werden
5 nach katalytischer Hydrierung analog Beispiel 7b) 7,2 g
der Titelverbindung erhalten, die als chromatographisch
nahezu reine Ausgangsverbindung in dieser Form für die
folgende Stufe eingesetzt wird.

10

c) Z-Glu(OBu^t)-Phe-Phe-D-Lys(Boc)-Phe-NH-(CH₂)₈-NH-Boc

4,0 g Z-Glu(OBu^t)-OTcp und 7,6 g der nach b) erhaltenen
Verbindung werden in Anwesenheit von 0,9 ml NEM und 100
15 ml DMF 15 Stunden aufbewahrt. Nach Abdestillieren des Lö-
sungsmittels Rückstand aus Isopropanol umgelöst.
Ausbeute 9,0 g. Im DC(A,B) nahezu einheitlich. Amino-
säureanalyse korrekt.

20

d) H-Glu(OBu^t)-Phe-Phe-D-Lys(Boc)-Phe-NH-(CH₂)₈-NH-Boc .
TosOH

Durch katalytische Hydrierung der nach c) erhaltenen Ver-
25 bindung analog b) erhält man nach Digerieren mit Ether
und Wasser, Trocknen und Umfällen aus Ethanol/Ether 4,8 g
DC-einheitliches (A,B) Produkt.

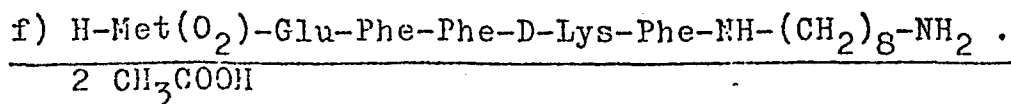
30

e) Boc-Met(O₂)-Glu(OBu^t)-Phe-Phe-D-Lys(Boc)-Phe-NH-(CH₂)₈-
NH-Boc

Man setzt 2,54 der nach d) erhaltenen Verbindung analog

Beispiel 16 a in 50 ml DMF und in Anwesenheit von 0,26 ml NEM und 270 mg HOBt und 440 mg DCC mit 675 mg Boc-Met(O₂)-OH um und arbeitet wie dort beschrieben auf. Ausbeute 2,2 g, nahezu einheitlich im DC(A,B,C).

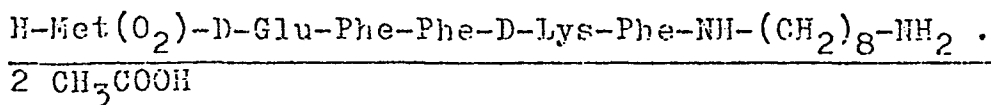
5



1,9 g der nach.e) erhaltenen Verbindung werden analog Beispiel 1f von den Schutzgruppen befreit, das Reaktionsprodukt analog Beispiel 11c ins Acetat übergeführt und chromatographisch gereinigt. Nach Umfällen aus Methanol/Essigester erhält man 0,6 g chromatographisch reines (A,B,C) Peptid mit korrekter Aminosäureanalyse.

15

Beispiel 35

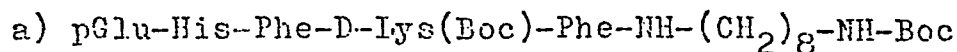
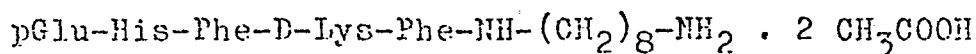


20

Man arbeitet wie unter Beispiel 34 beschrieben, setzt jedoch Z-D-Glu(OBu^t)-OTcp ein.

Beispiel 36

25



30

0,8 g pGlu-His-OH und 2,8 g H-Phe-D-Lys(Boc)-Phe-NH-(CH₂)₈-NH-Boc, hergestellt nach Beispiel 9a, werden in 50 ml DMF gelöst. Man gibt nacheinander 490 mg HOOBt, 0,4 ml NEM und 660 mg DCC zu und rührt 15 Stunden bei

35

Raumtemperatur. Der nach Abfiltrieren von DCH und Abdestillieren des Lösungsmittels verbleibende Rückstand wird mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser digeriert und aus Methanol/Essigester umgefällt.

5

Ausbeute 1,6 g, nahezu chromatographisch rein (A,C).

b) pGlu-His-Phe-D-Lys-Phe-NH-(CH₂)₈-NH₂ · 2 CH₃COOH

10 Abspaltung der Schutzgruppen, Überführen ins Acetat und chromatographische Reinigung analog Beispiel 11c.

Ausbeute 0,78 g. Im DC (A,C) einheitlich, Aminosäureanalyse korrekt.

15

Beispiel 37

H-Met(O₂)-Ala-Phe-Phe-D-Lys-Phe-NH-(CH₂)₈-NH₂ · 2 CH₃COOH

20 Man verfährt nach Beispiel 34, setzt aber statt Z-Glu(OBu^t)-OTpc die äquimolekulare Menge Z-Ala-OTcp ein und erhält nach Abspaltung der Schutzgruppen analog Beispiel 1f, Überführen ins Acetat und Chromatographie analog Beispiel 11c die Titelverbindung in chromatographisch
25 reiner Form mit korrekter Aminosäureanalyse.

Beispiel 38

H-Met(O₂)-Ala-Ala-Ala-D-lys-Phe-NH-(CH₂)₈-NH₂ · 3 HCl

30 a) H-Ala-D-Lys(Boc)-Phe-NH-(CH₂)₈-NH-Boc · HCl

Man verfährt nach Beispiel 8a, ersetzt aber Z-Phe-OH durch 3,1 g Z-Ala-OH. Man erhält 7,5 g Z-Ala-D-Lys(Boc)-Phe-NH-(CH₂)₈-NH-Boc, von dem die Z-Gruppe analog 8b abgespalten wird. Im DC (C,D) einheitlich, Aminosäureanalyse korrekt.

35

b) H-Met(O₂)-Ala-Ala-Ala-D-Lys-Phe-NH-(CH₂)₈-NH₂ · 3 HCl

Man setzt die nach a) erhaltene Verbindung zunächst analog Beispiel 22a mit Z-Ala-Ala-OH, DCC und HOBT um, spaltet die Z-Gruppe durch katalytische Hydrierung wie oben ab, setzt analog Beispiel 16a mit Boc-Met(O₂)-OH, DCC und HOBT um und spaltet die Schutzgruppen analog Beispiel 1f ab. Die Titelverbindung ist im DC(A,B) nahezu einheitlich, Aminosäureanalyse korrekt.

10

Beispiel 39

H-Met(O₂)-Ala-Ala-Leu-D-Lys-Phe-NH-(CH₂)₈-NH₂ · 3HCl

Man arbeitet nach Beispiel 38a, setzt jedoch 3,7 g Z-Leu-OH ein und verfährt weiter nach 38b. Die Titelverbindung ist im DC (A) nahezu einheitlich und zeigt korrekte Aminosäureanalyse.

15

Beispiel 40

20 Z-D-Lys-Phe-NH-(CH₂)₉-NH₂ · 2 HCl

a) Z-D-Lys(Boc)-Phe-NH-(CH₂)₉-NH-Boc

25 27 g NH₂-(CH₂)₉-NH-Boc, HCl, hergestellt analog Beispiel 1 a-b, werden analog Beispiel 1e mit 48 g Z-D-Lys-Phe-OH umgesetzt und aufgearbeitet.

Ausbeute 61,9 g

[α]_D : + 1,9° (c = 1, in Methanol)

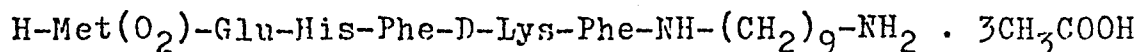
30 C₄₂H₆₄N₅O₈ (767,0) Ber. C 65,77 H 8,41 N 9,13
Gef. C 65,2 H 8,5 N 9,0

b) Z-D-Lys-Phe-NH-(CH₂)₉-NH₂ · 2HCl

35 Durch Abspaltung der Schutzgruppen aus der nach a) herge-

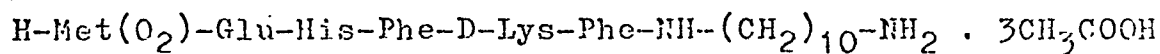
stellten Verbindung analog Beispiel 1f erhält man die Titelverbindung in chromatographisch einheitlicher Form (A,B) Elementaranalyse korrekt.

5 Beispiel 41



Man spaltet von dem nach Beispiel 40a erhaltenen Peptid-derivat analog Beispiel 8a die Z-Gruppe ab und setzt
10 anschließend mit Z-Phe-OH wie dort beschrieben um. Dann wird analog Beispiel 8b die Z-Gruppe abgespalten und nach den Beispielen 9b und 16a weiterverfahren. Man erhält die geschützte Titelverbindung, von der die Schutzgruppen nach Beispiel 1f abgespalten werden. Aufarbeitung
15 und Reinigung nach Beispiel 11c, Aminosäureanalyse korrekt.

Beispiel 42

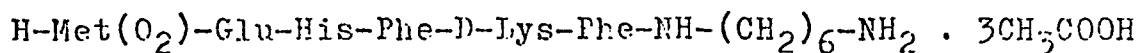


20

Man arbeitet nach den Beispielen 40a und 41, setzt jedoch im ersten Schritt NH₂-(CH₂)₁₀-NH-Boc · HCl ein.

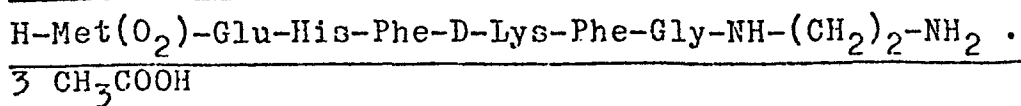
Die Titelverbindung ist nach Reinigung analog Beispiel
25 11c chromatographisch einheitlich und zeigt eine korrekte Aminosäureanalyse.

Beispiel 43



30

Man arbeitet analog Beispiel 42, setzt jedoch als basischen Rest NH₂-(CH₂)₆-NH-Boc · HCl ein.

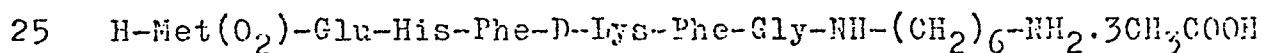
Beispiel 445 a) Z-D-Lys(Boc)-Phe-Gly-NH-(CH₂)₂-NH-Boc

Z-D-Lys(Boc)-Phe-Gly-OMe, hergestellt nach Beispiel 7a, werden nach Beispiel 7d alkalisch verseift und entsprechend aufgearbeitet. Umsatz mit NH₂-(CH₂)₂-NH-Boc . HCl analog Beispiel 1e führt zur Titelverbindung.

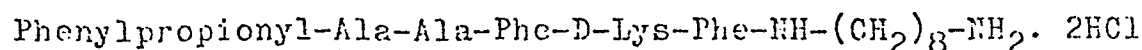
C₃₇H₅₃N₆O₉ (725,9) Ber. C 61,22 H 7,36 N 11,58
 Gef. C 60,8 H 7,5 N 11,3

15 b) H-Met(O₂)-Glu-His-Phe-D-Lys-Phe-Gly-NH-(CH₂)₂-NH₂ · 3 CH₃COOH

Man spaltet von der nach a) erhaltenen Verbindung analog Beispiel 41 die Z-Schutzgruppe ab und verfährt wie unter Beispiel 41 beschrieben weiter. Nach Reinigung analog Beispiel 11c ist die Titelverbindung im DC (A,C) einheitlich und zeigt eine korrekte Aminosäureanalyse.

Beispiel 45

Man verfährt analog Beispiel 44, setzt jedoch als basisches Amid NH₂-(CH₂)₆-NH-Boc . HCl ein.

30 Beispiel 46

Man setzt 970 mg des nach Beispiel 23a erhaltenen teilgeschützten Peptids analog Beispiel 10 mit 150 mg Phenylpropionsäure um und erhält nach Abspalten der

Schutzgruppen analog Beispiel 1f 630 mg der Titelverbindung.

$[\alpha]_D$: $-18,0^\circ$ ($c = 1$, in Methanol)

5 DC-einheitlich in B und D.

Beispiel 47

Phenylpropionyl-D-Lys-Phe-NH-(CH₂)₈-NH₂ · 2HCl

10 a) Phenylpropionyl-D-Lys(Boc)-Phe-NH-(CH₂)₈-NH-Boc

7,5 g Z-D-Lys(Boc)-Phe-NH-(CH₂)₈-NH-Boc, hergestellt nach Beispiel 1e, werden analog Beispiel 8a katalytisch hydriert und mit 1,5 g Phenylpropionsäure analog Beispiel 10
15 umgesetzt und aufgearbeitet.

Ausbeute 7,9 g

$[\alpha]_D$: $+3,2^\circ$ ($c = 1$, in Methanol)

20 $C_{51}H_{75}N_6O_8$ (898,2) Ber. C 68,21 H 8,19 N 9,36
Gef. C 68,0 H 8,2 N 9,2

b) Phenylpropionyl-D-Lys-Phe-NH-(CH₂)₈-NH₂ · 2HCl

25 Die nach a) erhaltene Verbindung wird analog Beispiel 1f von den Schutzgruppen befreit und aufgearbeitet.

Ausbeute 7,1 g, Einheitlich im DC(A,B).

Beispiel 48

Z-D-Lys-(CH₃)Phe-NH-(CH₂)₈-NH₂ · 2 HCl

30 a) Z-D-Lys(Boc)-(CH₃)Phe-OCH₃

Man setzt 38 g Z-Lys(Boc)-OH mit 23 g N-Methyl-L-phenylalaninmethylester-hydrochlorid in 500 ml DMF in

35 Anwesenheit von 12,8 ml NEM und 13,5 g HOBT mit 22 g DCC

bei Raumtemperatur analog Beispiel 1c um. Nach Filtration und Abdestillieren des Lösungsmittels im Vakuum wird der Rückstand in Essigester aufgenommen und mit 10 % $\text{KHSO}_4/\text{K}_2\text{SO}_4$, Natriumhydrogencarbonat und Wasser gewaschen. Nach Trocknen der Lösung über Na_2SO_4 , Abdestillieren des Essigesters und Digerieren des Rückstands erhält man 48,2 g der Titelverbindung.

10 $\text{C}_{30}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_7$ (555,6) Ber. C 64,85 H 7,44 N 7,56
Gef. C 65,0 H 7,3 N 7,5

b) Z-D-Lys-(CH_3)Phe-NH-(CH_2)₈-NH₂ . 2 HCl

15 Man verseift die nach a) erhaltene Verbindung analog Beispiel 1d, setzt die erhaltene Dipeptid-Säure analog Beispiel 1e mit dem Boc-diamin um und spaltet die Boc-Gruppen nach Beispiel 1f ab. Elementaranalyse korrekt. Einheitlich im DC(A,B).

20 Beispiel 49

H-Met(O_2)-Glu-His-Phe-D-Lys-Phe-Gly-D-Lys-pyrrolidid .
3 CH_3)COOH

25 Z-D-Lys(Boc)-Phe-Gly-OH, herstellt nach Beispiel 44a, wird analog Beispiel 1e mit H-D-Lys(Boc)-pyrrolidid umgesetzt, das durch katalytische Hydrierung der Z-Verbindung erhalten wird. Man arbeitet weiter nach Beispiel 44b und erhält die Titelverbindung mit korrekter Aminosäureanalyse.

30

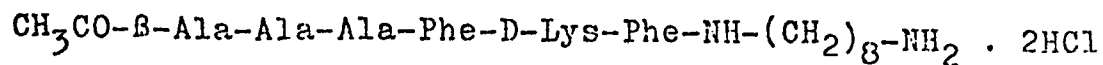
Beispiel 50

H-Met(O_2)-Glu-His-Phe-D-Lys-Phe-Gly-Lys-diethylamid .
3 CH_3)COOH

35 Man arbeitet analog Beispiel 49, setzt jedoch H-Lys(Boc)-

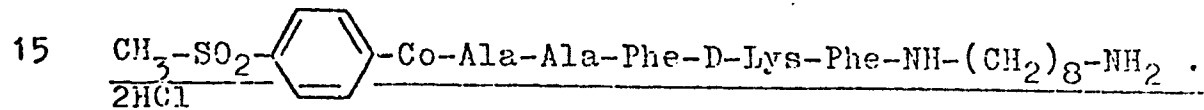
diethylamid ein. Die nach Beispiel 11c gereinigte Titelverbindung ist im DC(A,B) einheitlich und weist eine korrekte Aminosäureanalyse auf.

5 Beispiel 51



Man arbeitet analog Beispiel 31, setzt jedoch die dem nach Beispiel 23a hergestellten teilgeschützten Peptid
10 äquivalente Menge Acetyl- β -alanin ein. Man erhält die Titelverbindung mit korrekter Aminosäureanalyse.

Beispiel 52



Man arbeitet analog Beispiel 31 und 51, setzt jedoch
4-Methylsulfonylbenzoesäure als Reaktionspartner ein.
20 S:N-Verhältnis korrekt.

PATENTANSPRÜCHE

1. Verbindung der allgemeinen Formel I



5 in welcher bedeuten:

R^4 = über N_α gebundenes Benzyloxycarbonyl (Z), (C_2-C_6) -Alkanoyl, (C_6-C_{10}) -Aryl- (C_2-C_4) -alkanoyl, Cycloalkanoyl mit bis zu 2 Alkyl- und 5-7 Cycloalkyl-C-Atomen oder

10

$R^3 - A^4$, worin

A^4 für den Rest einer neutralen aliphatischen oder aromatischen α -Aminosäure und

R^3 für über N_α gebundenes(r) Wasserstoff,

15

Z, (C_2-C_6) -Alkanoyl, (C_6-C_{10}) -Aryl- (C_2-C_4) -alkanoyl oder Cycloalkanoyl mit bis zu 2 Alkyl- und 5-7 Cycloalkyl-C-Atomen, stehen,

$R^2 - A^3 - A^4$, worin

20

A^4 wie oben definiert ist,

A^3 His, Ala, Phe oder D-Lys bedeutet und

R^2 wie R^3 definiert ist oder für über N_α gebundenes (C_2-C_4) -Alkanoyl- ω -amino-

25

(C_5-C_8) -n-alkanoyl, Methylsulfonyl- ω -amino- (C_5-C_8) -n-alkanoyl, 4-Methylsulfonylbenzoyl, Succinoyl oder Glutaroyl steht, oder

$R^1 - A^2 - A^3 - A^4$, worin

A^3 und A^4 wie oben definiert sind,

30

A^2 für Pyroglutamyl, Glu, D-Glu oder Ala steht und

R^1 wie R^2 definiert ist oder für über N_α gebundenes (C_2-C_4) -Alkanoyl- ω -amino- (C_3-C_4) -n-alkanoyl, Methylsulfonyl- ω -amino- (C_3-C_4) -n-alkanoyl, Methylamidogluta-
royl, H-Met, H-D-Met, H-Met(O),
H-D-Met(O), H-Met(O₂), H-D-Met(O₂), H-
Gly, Z-Gly, H-Tyr, Z-Tyr oder Pyrogluta-
myl steht,

5

10

A^5 = D-Lys oder Lys,

A^6 = den Rest von Phenylalanin, N-Methylphenylala-
nin, 4- (C_1-C_4) -alkoxyphenylalanin oder
1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin-3-carbonsäure und

15

R^7 = $NH-(CH_2)_n-NH_2$, $Gly-NH-(CH_2)_m-NH_2$,
 $Gly-Lys-R^8$ oder $Gly-D-Lys-R^8$, wobei n für eine
ganze Zahl von 4-10, m für eine ganze Zahl von
2-6 und R^8 für 1-Pyrrolidinyl, 1-Piperidinyl,
NH-R oder NR_2 mit $R = (C_1-C_4)$ -Alkyl stehen,

20

sowie deren physiologisch verträglichen Salze.

25

2. Verbindung gemäß Anspruch 1, H-Met(O)-Glu-His-Phe-
D-Lys-Phe- $NH-(CH_2)_8-NH_2$ ausgenommen.

30

3. Verbindung gemäß Anspruch 1 oder 2, in welcher bedeuten:

R^4 = Z, Phenyl- (C_2-C_4) -alkanoyl, (C_2-C_6) -Alkanoyl
oder R^3-A^4 , worin
 A^4 für Ala, Val, Leu, Ile, Phe, Tyr(Me) oder Tyr(Et)
und
 R^3 Wasserstoff, Z, Phenyl- (C_2-C_4) -alkanoyl
oder C_2-C_6 -Alkanoyl stehen,

35

$R^2 - A^3 - A^4$, worin
 A^4 wie oben und A^3 wie im Anspruch 1 definiert
sind,
 R^2 wie R^3 definiert ist oder für Acetyl- ϵ -

aminocaproyl, Methylsulfonyl-ε-amino-
caproyl, 4-Methylsulfonylbenzoyl oder
Glutaroyl steht, oder

- 5 $R^1-A^2-A^3-A^4$, worin
 A^3 und A^4 wie oben, A^2 und A^4 wie im An-
 spruch definiert sind und
 R^1 die Bedeutung von R^2 hat oder für
 Acetyl-β-alanyl, Methyl-sulfonyl-β-
 10 alanyl, Methylamidoglutaroyl, H-Met,
 H-Met(O), H-D-Met(O), H-Met(O₂), H-Gly,
 Z-Gly, H-Tyr, Z-Tyr oder Pyroglutamyl
 steht und
- 15 A^6 = den Rest von Phenylalanin, N-Methylphenylala-
 nin, 4-Methoxyphenylalanin, 4-Ethoxyphenyl-
 alanin oder 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin-3-
 carbonsäure.
- 20 4. Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 - 3, in welcher
 A^6 für Phe steht.
5. Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 - 4, in welcher
 A^4 für Phe, Ala oder Leu steht.
- 25 6. Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 - 5, in welcher
 R^7 für $-NH-(CH_2)_8-NH_2$ steht.
7. Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 - 6, in welcher
 30 R^1 für H-Met(O)- steht und die Sulfinylgruppe in der
 R- oder S-Konfiguration vorliegt.
8. Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 - 6, in welcher
 R^1 für H-Met(O₂)- steht.
- 35 9. Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 - 6, in welcher
 R^1 für $HO_2C-(CH_2)_3-CO-$ steht.

10. Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 - 9, in welcher
A⁵ für D-Lys steht.

- 5 11. Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 - 9, in welcher
A² Glu, A³ His, A⁴ Phe, A⁵ D-Lys und A⁶ Phe bedeuten.

12. Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 - 9, in welcher
A² Ala, A³ Ala, A⁴ Phe, A⁵ D-Lys und A⁶ Phe bedeuten.

- 10 13. Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 - 9, in welcher
A² Glu, A³ Ala, A⁴ Phe, A⁵ D-Lys und A⁶ Phe bedeuten.

14. Hexapeptid-Derivat gemäß einem der Ansprüche 1 - 13.

- 15 15. Pentapeptid-Derivat gemäß Anspruch 1 - 13.

16. Verbindung gemäß Anspruch 1 mit der Formel
H-Met(O)-Glu-His-Phe-D-Lys-Phe-NH-(CH₂)₈-NH₂
und deren physiologisch verträglichen Salze.

- 20 17. Verbindung gemäß Anspruch 16, in der die Sulfinyl-
gruppe in der R-Konfiguration vorliegt.

18. Verbindung gemäß Anspruch 16, in der die Sulfinyl-
25 gruppe in der S-Konfiguration vorliegt.

19. Verbindung gemäß Anspruch 1 mit der Formel
H-Met(O₂)-Glu-His-Phe-D-Lys-Phe-NH (CH₂)₈-NH₂
und deren physiologisch verträglichen Salze.

- 30 20. Verbindung gemäß Anspruch 1 mit der Formel H-Met(O)-
Ala-Ala-Phe-D-Lys-Phe-NH-(CH₂)₈-NH₂ und deren physio-
logisch verträglichen Salze.

- 35 21. Verbindung gemäß Anspruch 1 mit der Formel
HOOC-(CH₂)₃-CO-Glu-Ala-Phe-D-Lys-Phe-NH-(CH₂)₈-NH₂
und deren physiologisch verträglichen Salze.

22. Verbindung gemäß Anspruch 1 mit der Formel
 $\text{H-Met(0)-Glu-His-Phe-D-Lys-Phe-NH-(CH}_2)_6\text{-NH}_2$ und
deren physiologisch verträglichen Salze.
- 5 23. Ein Arzneimittel enthaltend eine wirksame Menge einer
Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 - 22 oder eines
ihrer physiologisch verträglichen Salze und einen
physiologisch verträglichen Träger.
- 10 24. Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 - 23 zur An-
wendung als Heilmittel.
- 15 25. Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 - 23 zur An-
wendung als Mittel zur Verbesserung der Lern- und Ge-
dächtnisleistung, bei der Behandlung posttraumatischer
und degenerativer Hirnschäden oder zur Verminderung der
Hyperemotionalität.
- 20 26. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I
gemäß einem der Ansprüche 1 - 22, dadurch gekennzeichnet,
daß man ein Fragment mit N-terminaler freier Aminogruppe
kondensiert mit einem Fragment mit C-terminaler freier
Carboxylgruppe, wobei in diesen Fragmenten an der
25 Reaktion nicht beteiligte primäre und sekundäre Amino-
gruppen mit sauer abspaltbaren Schutzgruppen vom Ure-
thantyp und Carboxylgruppen mit sauer abspaltbaren
Schutzgruppen vom Estertyp geschützt vorliegen, in den
so erhaltenen Verbindungen zum Schutz von Amino- bzw.
Carboxylgruppen eingeführte Schutzgruppen sauer ab-
30 spaltet und die Verbindungen gegebenenfalls in ihre
physiologisch verträglichen Salze überführt.

Patentansprüche Österreich:

1. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I



5 in welcher bedeuten:

R^4 = über N_α gebundenes Benzyloxycarbonyl (Z), (C_2-C_6) -Alkanoyl, (C_6-C_{10}) -Aryl- (C_2-C_4) -alkanoyl, Cycloalkanoyl mit bis zu 2 Alkyl- und 5-7 Cycloalkyl-C-Atomen oder

10

$R^3 - A^4$, worin

A^4 für den Rest einer neutralen aliphatischen oder aromatischen α -Aminosäure und

15

R^3 für über N_α gebundenes(r) Wasserstoff, Z, (C_2-C_6) -Alkanoyl, (C_6-C_{10}) -Aryl- (C_2-C_4) -alkanoyl oder Cycloalkanoyl mit bis zu 2 Alkyl- und 5-7 Cycloalkyl-C-Atomen, stehen,

$R^2 - A^3 - A^4$, worin

20

A^4 wie oben definiert ist,

A^3 His, Ala, Phe oder D-Lys bedeutet und

R^2 wie R^3 definiert ist oder für über N_α gebundenes (C_2-C_4) -Alkanoyl- ω -amino-

25

(C_5-C_8) -n-alkanoyl, Methylsulfonyl- ω -amino-

(C_5-C_8) -n-alkanoyl, 4-Methylsulfonylbenzoyl,

Succinoyl oder Glutaroyl steht, oder

$R^1 - A^2 - A^3 - A^4$, worin

A^3 und A^4 wie oben definiert sind,

30

A^2 für Pyroglutamyl, Glu, D-Glu oder Ala steht und

R^1 wie R^2 definiert ist oder für über N_α gebundenes (C_2-C_4) -Alkanoyl- ω -amino- (C_3-C_4) -n-alkanoyl, Methylsulfonyl- ω -amino- (C_3-C_4) -n-alkanoyl, Methylamidogluta-royl, H-Met, H-D-Met, H-Met(O), H-D-Met(O), H-Met(O₂), H-D-Met(O₂), H-Gly, Z-Gly, H-Tyr, Z-Tyr oder Pyroglutamyl steht,

5

10

A^5 = D-Lys oder Lys,

15

A^6 = den Rest von Phenylalanin, N-Methylphenylalanin, 4- (C_1-C_4) -alkoxyphenylalanin oder 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin-3-carbonsäure und

20

R^7 = $NH-(CH_2)_n-NH_2$, Gly- $NH-(CH_2)_m-NH_2$, Gly-Lys- R^8 oder Gly-D-Lys- R^8 , wobei n für eine ganze Zahl von 4-10, m für eine ganze Zahl von 2-6 und R^8 für 1-Pyrrolidinyl, 1-Piperidinyl, NH-R oder NR_2 mit $R = (C_1-C_4)$ -Alkyl stehen,

25

sowie deren physiologisch verträglichen Salzen, dadurch gekennzeichnet, daß man ein Fragment mit N-terminaler freier Aminogruppe kondensiert mit einem Fragment mit C-terminaler freier Carboxylgruppe, wobei in diesen Fragmenten an der Reaktion nicht beteiligte primäre und sekundäre Aminogruppen mit sauer abspaltbaren Schutzgruppen vom Urethantyp und Carboxylgruppen mit sauer abspaltbaren Schutzgruppen vom Estertyp geschützt vorliegen, in den so erhaltenen Verbindungen zum Schutz von Amino- bzw. Carboxylgruppen eingeführte Schutzgruppen sauer abspaltet und die Verbindungen gegebenenfalls in ihre physiologisch verträglichen Salze überführt.

30

35

2. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß H-Met(O)-Glu-His-Phe-D-Lys-Phe- $(CH_2)_8-NH_2$ ausgenommen ist.

3. Verfahren gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der Formel I, worin

R^4 = Z, Phenyl-(C₂-C₄)-alkanoyl, (C₂-C₆-Alkanoyl
oder R³-A⁴, worin
A⁴ für Ala, Val, Leu, Ile, Phe, Tyr(Me) oder Tyr(Et)
und
R³ Wasserstoff, Z, Phenyl-(C₂-C₄)-alkanoyl
oder C₂-C₆))-Alkanoyl stehen,

$R^2 - A^3 - A^4$, worin
A⁴ wie oben und A³ wie im Anspruch 1 definiert
sind,
R² wie R³ definiert ist oder für Acetyl-ε-
aminocaproyl, Methylsulfonyl-ε-amino-
caproyl, 4-Methylsulfonylbenzoyl oder
Glutaroyl steht, oder

$R^1 - A^2 - A^3 - A^4$, worin
A³ und A⁴ wie oben, A² und A⁴ wie im An-
spruch definiert sind und
R¹ die Bedeutung von R² hat oder für
Acetyl-β-alanyl, Methyl-sulfonyl-β-
alanyl, Methylamidoglutaroyl, H-Met,
H-Met(O), H-D-Met(O), H-Met(O₂), H-Gly,
Z-Gly, H-Tyr, Z-Tyr oder Pyroglutamyl
steht und

A⁶ = den Rest von Phenylalanin, N-Methylphenylala-
nin, 4-Methoxyphenylalanin, 4-Ethoxyphenyl-
alanin oder 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin-3-
carbonsäure bedeuten, hergestellt wird.

4. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 - 3, dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der Formel I hergestellt wird, in welcher A⁶ für Phe steht.

5. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 - 4, dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der Formel I hergestellt wird, in welcher A^4 für Phe, Ala oder Leu steht.
- 5 6. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 - 5, dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der Formel I hergestellt wird, in welcher R^7 für $-NH-(CH_2)_8-NH_2$ steht.
- 10 7. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 - 6, dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der Formel I hergestellt wird, in welcher R^1 für H-Met(O)- steht und die Sulfinylgruppe in der R- oder in der S-Konfiguration vorliegt.
- 15 8. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 - 6, dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der Formel I hergestellt wird, in welcher R^1 für H-Met(O₂)- steht.
- 20 9. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 - 6, dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der Formel I hergestellt wird, in welcher R^1 für $HO_2C-(CH_2)_3-CO-$ steht.
- 25 10. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 - 9, dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der Formel I hergestellt wird, in welcher A^5 für D-Lys steht.
- 30 11. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 - 9, dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der Formel I hergestellt wird, in welcher A^2 Glu, A^3 His, A^4 Phe, A^5 D-Lys und A^6 Phe bedeuten.
- 35 12. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 - 9, dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der Formel I hergestellt wird, in welcher A^2 Ala, A^3 Ala, A^4 Phe, A^5 D-Lys und A^6 Phe bedeuten.

13. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 - 9, dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der Formel I hergestellt wird, in welcher A² Glu, A³ Ala, A⁴ Phe, A⁵ D-Lys und A⁶ Phe bedeuten.
- 5
14. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 - 13, dadurch gekennzeichnet, daß ein Hexapeptid-Derivat hergestellt wird.
- 10
15. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 - 13, dadurch gekennzeichnet, daß ein Pentapeptid-Derivat hergestellt wird.
- 15
16. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß H-Met(O)-Glu-His-Phe-D-Lys-Phe-NH-(CH₂)₈-NH₂ oder dessen physiologisch verträglichen Salze hergestellt werden.
- 20
17. Verfahren gemäß Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daß die hergestellte Verbindung in der Sulfinylgruppe in der R-Konfiguration vorliegt.
- 25
18. Verfahren gemäß Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daß die hergestellte Verbindung in der Sulfinylgruppe in der S-Konfiguration vorliegt.
- 30
19. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß H-Met(O₂)-Glu-His-Phe-D-Lys-Phe-NH (CH₂)₈-NH₂ oder dessen physiologisch verträglichen Salze hergestellt werden.
- 35
20. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß H-Met(O)-Ala-Ala-Phe-D-Lys-Phe-NH-(CH₂)₈-NH₂ oder dessen physiologisch verträglichen Salze hergestellt werden.
21. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß HOOC-(CH₂)₃-CO-Glu-Ala-Phe-D-Lys-Phe-NH-(CH₂)₈-NH₂

oder dessen physiologisch verträglichen Salze hergestellt werden.

- 5 22. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß H-Met(O)-Glu-His-Phe-D-Lys-Phe-NH-(CH₂)₆-NH₂ oder dessen physiologisch verträglichen Salze hergestellt werden.
- 10 23. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels enthaltend eine wirksame Menge einer Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 - 22 oder eines ihrer physiologisch verträglichen Salze und einen physiologisch verträglichen Träger, dadurch gekennzeichnet, daß man diese in eine geeignete Darreichungsform bringt.
- 15 24. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 - 23 zur Herstellung einer Verbindung der Formel I zur Anwendung als Heilmittel.